

# Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de santé publique – ED 393

Laboratoire U1153 Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS (CRESS)

Equipe EARly life Research on later Health (EARoH)

## **Inégalités sociales et croissance du jeune enfant**

**Par Morgane BALLON**

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Dirigée par Barbara Heude  
Et co-encadrée par Sandrine Lioret

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 2019  
Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par  
l'EHESP

Devant un jury composé de :

Pierre-Yves Ancel	PU-PH, Univ. Paris Descartes	Examineur
Raphaëlle Varraso	CR, UVSQ	Examinatrice
Katia Castetbon	Professeure, Univ. libre de Bruxelles	Examinatrice
Cyrille Delpierre	DR, Univ. de médecine de Toulouse	Rapporteur
Nicole Darmon	DR, Univ. de Montpellier	Rapportrice
Sandrine Lioret	CR, Univ. Paris Descartes	Co-encadrante
Barbara Heude	CR, Univ. Paris Descartes	Directrice de thèse





*« Le plus grand secret du bonheur, c'est d'être bien avec soi. »*

***B. Fontenelle***



# Résumé

---

Le surpoids et l'obésité représentent un fardeau pour de nombreux pays dans le monde, en raison notamment de leurs relations avec de nombreux problèmes de santé à court et long termes. Un gradient inverse a été décrit entre la position socioéconomique et le surpoids de l'enfant, qui augmente avec l'âge et tend à s'accroître avec le temps. Ce gradient semble paradoxal étant donnée l'association positive observée entre la position socioéconomique et le poids à la naissance. Dans ce contexte, il est donc important de mieux comprendre à quel âge les gradients socioéconomiques du poids, de la taille, de l'indice de masse corporelle (IMC) et du surpoids se manifestent, et en particulier d'identifier les facteurs modifiables impliqués dans ces inégalités de croissance et de surpoids.

Pour y répondre, ce travail de thèse a reposé sur l'analyse des données de deux cohortes de naissance Françaises, EDEN et Elfe. Nous avons montré l'émergence d'inégalités sociales de l'IMC et du surpoids, qui étaient la manifestation d'inégalités sociales du poids et de la taille, dès 1 mois. Nous avons également montré que l'IMC pré-gestationnel et la consommation de tabac pendant la grossesse expliquaient en grande partie la relation entre le niveau d'études maternel (utilisé comme proxy de la position socioéconomique) et le poids et la taille de naissance (croissance prénatale). De plus, la consommation de tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement médiaient de façon importante l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois (croissance postnatale).

Ces résultats originaux suggèrent que la réduction des inégalités sociales de croissance et de surpoids chez l'enfant pourrait reposer sur des programmes de prévention ciblant des facteurs périnataux tels l'IMC pré-gestationnel, le tabagisme pendant la grossesse et l'allaitement, notamment auprès des familles les plus vulnérables socialement.

**Mots clés :** Croissance, inégalités sociales, enfant, tabac pendant la grossesse, indice de masse corporelle, allaitement

# Abstract

---

Overweight and obesity are a burden for many countries around the world, especially because of their relation to many short- and long-term health problems. An inverse gradient has been described between socioeconomic position and overweight, which increases with age and over time. This gradient seems paradoxical given the positive association observed between socioeconomic position and birth weight. In this context, it is therefore important to better understand the age at which the socioeconomic gradients of weight, height, body mass index (BMI) and overweight occur, and to identify the modifiable factors involved in these inequalities of growth and overweight.

To answer this question, this thesis was based on the analysis of data from two French birth cohorts, EDEN and Elfe. Our findings suggested that social inequalities of BMI and overweight, which were the manifestation of social inequalities in weight and height, emerged as early as 1 month. We also showed that pre-gestational BMI and smoking during pregnancy accounted for a large part of the relationship between maternal education level (used as a proxy for socioeconomic position) and birth weight and height (prenatal growth). In addition, smoking during pregnancy and duration of breastfeeding substantially mediated the association between maternal education level and weight growth rate at 3 months (postnatal growth).

These original findings suggest that the reduction of social inequalities in growth and child overweight could be achieved through prevention programs focused on perinatal factors like pre-gestational BMI, smoking during pregnancy and breastfeeding, especially amongst the most socially disadvantaged families.

**Key words:** growth, social inequalities, child, smoking during pregnancy, body mass index, breastfeeding

# Remerciements

---

Je tiens à remercier tout particulièrement **Barbara Heude** et **Sandrine Lioret**, mes directrices de thèse, pour m'avoir guidée et épaulée tout au long de ces trois années. Je les remercie pour leur disponibilité, leur bonne humeur et leur gentillesse. Merci également de m'avoir confiée ce sujet très enrichissant professionnellement et personnellement.

Je souhaite également remercier tous les membres du jury d'avoir accepté de faire partie de mon jury et du temps qu'ils ont consacré à évaluer mon travail.

Je remercie vivement **Marie Aline Charles** pour m'avoir accueillie une troisième fois au sein d'une de ses équipes, pour la confiance qu'elle m'a témoignée et pour son soutien et son écoute lorsque j'en ai besoin. Ma reconnaissance s'adresse également aux chercheurs et ingénieurs de l'équipe : **Patricia Dargent**, **Sabine Plancoulaine**, **Jonathan Bernard**, **Faryal Zariouh**, **Muriel Taflet** et **Anne Fohran**, qui participent au climat d'entraide et de bienveillance qui règne dans l'équipe.

Je souhaite également remercier **Edith Lesieux** pour son soutien, sa disponibilité, son dévouement, son aide administrative et l'énergie dont elle fait preuve pour me motiver à aller au sport. Je la remercie également, ainsi que **Blandine de Lauzon-Guillain**, pour toutes nos discussions du matin, qui aident à commencer la journée du bon pied.

Merci à mes anciens collègues de l'équipe Epopé, qui m'ont apporté soutien et joie pendant notre année de collaboration : **Babak Khoshnood**, **Nathalie Lelong**, **Sophie Gouvaert**, **Alexandra Lecourbe**, **Dominique Salomon**, **Claire Andrieu** et **Morgane Linard**.

Merci aux stagiaires, doctorants, postdoctorants et ingénieurs de l'équipe : **Cécilia Gomes**, **Marion Lecorguillé**, **Marion Taine**, **Sabine Messayke**, **Aminata Cissé**, **Pauline Martinot**, **Adrien Aubert**, **Juliette Delpeut**, **Maxime Cornet**, **Marc Antoine Bellance**, **Emilien Petit**,

**Sacha Krinitzki, Pauline Scherdel** et **Eve Reynaud**. Merci pour la bonne ambiance, l'aide, les discussions et les fous rires qui ont rythmé cette thèse. Je remercie également les autres doctorants rencontrés lors de cette thèse, dont **Anne-Claire Binter**, pour ses idées et son aide précieuse dans l'organisation de notre séminaire. Merci à **Jade Merrer** et **Natacha Cerisier** pour leur joie de vivre et leur folie, que de bons souvenirs pour mon dernier Saint Malo.

Un grand merci à **Nino Calenda, Céline Sardano** et **Morgane Leguern**. A toutes nos discussions, nos éclats de rire et nos moments partagés au travail mais aussi en privé. Un merci à **Aurore Camier** et **Manik Kadawathagedara**, qui me font rire en toutes circonstances. Je remercie **Déborah Walter** pour tous nos moments passés ensemble, nos folies et nos rires. Le bureau sans toi n'a jamais été le même. Enfin, merci à ma co-bureau, **Camille DAVISSE-PATURET**, soutien indéfectible et pilier de ma thèse depuis les concours doctoraux. Bien plus qu'une collègue, tu es devenue une amie.

Je souhaite également remercier mes amies de longues dates : **Adélaïde Fauchet, Sarah Qchiqach, Manon Roussey, Picey San, Laëtitia Piffard** et **Mélanie Araujo**. Merci à vous pour m'avoir épaulée dans chaque moment de ma vie, pour nos rires et nos folies. Merci également à **Pierre Dosne**, qui m'a soutenue tout au long de cette thèse.

Je remercie également mes parents, **Christelle et David**, ainsi que toute ma famille pour leur soutien et les moments passés ensemble. Pour finir, un grand merci à **Jérôme Diez de thérans** pour ses encouragements, sa bienveillance et son amour.

# Liste des principales abréviations

---

Bac	Baccalauréat
CES-D	Center for Epidemiology Studies Depression Scale
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EDEN	Etude des Déterminants pré et postnatals du développement et de la santé de l'Enfant
ELFE	Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance
ENP	Enquête Nationale Périnatale
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCA	Etudes Individuelles et Nationales sur les Consommations Alimentaires
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
IOTF	International Obesity Task Force
IP	Index Pondéral
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PNNS	Programme National Nutrition Santé
QIC	Quasi-likelihood under the Independence model Criterion
SA	Semaine d'Aménorrhée

# Valorisation scientifique

---

## ARTICLES ORIGINAUX

### *Articles originaux publiés*

**Ballon M**, Botton J, Charles MA, Carles S, de Lauzon-Guillain B, Forhan A, Cameron A, Heude B, Lioret S. (2018). Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. *Int J Obes (Lond)*, 42(9), 1671-1679. doi:10.1038/s41366-018-0180-4

**Ballon M**, Botton J, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Melchior M, El Khoury F, Nakamura A, Charles MA, Lioret S\*, Heude B\*. (2019). Which modifiable prenatal factors mediate the relation between socio-economic position and a child's weight and length at birth? *Matern Child Nutr*, e12878. doi:10.1111/mcn.12878

### *Article original soumis*

Nakamura A, Pryor L, **Ballon M**, Lioret S, Heude B, Charles MA, Melchior M, El-Khoury Lesueur F. Maternal socioeconomic status and offspring low birth weight: the mediating effect of maternal smoking. Soumis à *European Journal of Public Health*.

### *Article original en préparation*

Ballon M, Taine M, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Dufourg MN, Charles MA, Lioret\* S, Heude\* B. Which modifiable perinatal factors mediate the relation between socioeconomic position and child's early growth?

## COMMUNICATIONS

### *Communications orales dans des congrès internationaux à comité de sélection*

**M Ballon**, J Botton, M-A Charles, S Carles, B de Lauzon-Guillain, A Forhan, B Heude, S Lioret, on behalf the EDEN mother-child cohort study group. Age of onset of social inequalities in body mass index and overweight: the eden mother-child cohort. **The 4<sup>th</sup> International Conference on Nutrition and Growth**, 2017, Amsterdam, Hollande.

**M Ballon**, J Botton, M-A Charles, B de Lauzon-Guillain, A Forhan, B Heude\*, S Lioret\*, on behalf the EDEN mother-child cohort study group. How mother's pre-pregnancy body mass

index and smoking during pregnancy mediate the relationship between socioeconomic status and child's birthweight? **Life History Research Society Conference**, 2018, Paris, France.

*Communications orales dans des congrès nationaux à comité de sélection*

**M Ballon**, J Botton, M-A Charles, S Carles, B de Lauzon-Guillain, A Forhan, B Heude, S Lioret, on behalf the EDEN mother-child cohort study group. Age d'apparition du gradient social de l'IMC et du surpoids : Cohorte mère enfant EDEN. **Le 3<sup>ème</sup> congrès de la Société francophone pour la recherche et l'éducation sur les Origines Développementales Environnementales et Epigénétiques de la santé et des Maladies**, 2016, Paris, France.

**M Ballon**, J Botton, M-A Charles, B de Lauzon-Guillain, A Forhan, B Heude\*, S Lioret\*, on behalf the EDEN mother-child cohort study group. Etude de facteurs médiateurs modifiables de la relation entre le niveau d'études de la mère et le poids et la taille de l'enfant à la naissance. **Colloque "Santé : équité ou égalité ? Définir, mesurer, agir**, 2018, Toulouse, France.

*Communication affichée dans un congrès international à comité de sélection*

**M Ballon**, J Botton, M-A Charles, B de Lauzon-Guillain, A Forhan, B Heude\*, S Lioret\*, on behalf the EDEN mother-child cohort study group. Which prenatal factors mediate the relationship between socioeconomic position and child's weight and length at birth? **The 5<sup>th</sup> International Conference on Nutrition and Growth**, 2018, Paris, France.

**M Ballon**, M Taine, A Forhan, B de Lauzon-Guillain, MN Dufourg, MA Charles, S Lioret\*, B Heude\*. Which modifiable perinatal factors mediate the relation between socioeconomic position and child's early growth? **DOHaD**, 2019, Melbourne, Australie.

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>19</b>
I.    INEGALITES SOCIALES DE SANTE .....	21
II.   CROISSANCE PRENATALE, POSTNATALE ET RELATION AVEC LA SANTE ULTERIEURE .....	22
III.  INEGALITES SOCIALES DE CROISSANCE .....	22
<b>CHAPITRE I :  ETAT DE L'ART .....</b>	<b>25</b>
I.    CROISSANCE DE L'ENFANT .....	27
1.  Développement du fœtus et croissance prénatale .....	27
2.  Croissance postnatale .....	28
II.   INEGALITES SOCIALES DE SANTE .....	35
1.  Principaux indicateurs de la position socioéconomique .....	35
2.  Associations avec la santé de l'individu .....	37
III.  ASSOCIATIONS ENTRE LA POSITION SOCIOECONOMIQUE ET LA CROISSANCE DE L'ENFANT .....	38
1.  Associations entre la position socioéconomique, le poids et la taille de naissance.....	38
2.  Associations entre la position socioéconomique, le poids, la taille et le surpoids de l'enfant .....	39
3.  Evolution des inégalités sociales de croissance.....	39
4.  Transmission intergénérationnelle des inégalités sociales de croissance.....	41
IV.   FACTEURS MEDIEATEURS CANDIDATS .....	41
1.  Facteurs médiateurs candidats entre la position socioéconomique et la croissance prénatale de l'enfant .....	41
2.  Facteurs médiateurs candidats entre la position socioéconomique et la croissance postnatale de l'enfant .....	42
V.    OBJECTIFS GENERAUX .....	44
<b>CHAPITRE II :  MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>45</b>
I.    OBJECTIF ET DEROULEMENT DE L'ETUDE EDEN .....	47
1.  Objectif général.....	47
2.  Recrutement .....	48
3.  Déroulement du suivi.....	49
4.  Attrition.....	49
5.  Description de la population.....	50
II.   DONNEES EDEN UTILISEES DANS LE CADRE DE MA THESE.....	51
1.  Données anthropométriques.....	51
2.  Données socioéconomiques .....	53
3.  Médiateurs candidats .....	53
4.  Variables d'ajustement .....	57
III.  OBJECTIF ET DEROULEMENT DE L'ETUDE ELFE .....	57
1.  Objectif général.....	57
2.  Recrutement .....	58
3.  Déroulement du suivi.....	59
4.  Attrition.....	60
5.  Description de la population.....	60
IV.   DONNEES ELFE UTILISEES DANS LE CADRE DE MA THESE .....	61
1.  Données anthropométriques.....	61
2.  Données socioéconomiques .....	62

3.	Méiateurs candidats .....	62
4.	Variables d'ajustement .....	64
5.	Récapitulatif des cohortes EDEN et Elfe .....	64
V.	ANALYSES STATISTIQUES.....	65
1.	Z-scores de poids et taille à la naissance .....	65
2.	Modélisation de la croissance.....	66
3.	Méthodes d'analyse de médiation .....	69
<b>CHAPITRE III : INEGALITES SOCIALES DU POIDS, DE LA TAILLE ET DE L'IMC DE LA NAISSANCE A 5 ANS.....</b>		<b>79</b>
I.	CONTEXTE .....	81
II.	METHODES.....	82
1.	Données analysées.....	82
2.	Population d'étude .....	83
3.	Analyses statistiques.....	83
III.	RESULTATS.....	86
1.	Comparaison de la population incluse à celle exclue .....	86
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	86
3.	Interaction filles/garçons .....	87
4.	Niveau d'études maternel et IMC, IP .....	89
5.	Niveau d'études maternel et surpoids .....	91
6.	Niveau d'études maternel et poids.....	92
7.	Niveau d'études maternel et taille .....	92
8.	Analyses de sensibilité .....	94
IV.	DISCUSSION .....	95
1.	IMC, IP et surpoids .....	95
2.	Poids et taille.....	96
3.	Explications potentielles des inégalités sociales de croissance .....	97
4.	Limites et forces.....	98
V.	CONCLUSION.....	99
<b>CHAPITRE IV : INEGALITES SOCIALES DU POIDS, DE LA TAILLE ET DE L'IMC DANS LA COHORTE ELFE.....</b>		<b>101</b>
I.	CONTEXTE .....	103
II.	METHODES.....	103
1.	Données analysées.....	103
2.	Population d'étude .....	104
3.	Analyses statistiques.....	104
III.	RESULTATS.....	105
1.	Comparaison de la population incluse/exclue.....	105
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	105
3.	Niveau d'études maternel et IMC, IP, poids et taille .....	108
IV.	DISCUSSION .....	110
1.	IMC et IP.....	110
2.	Poids et taille.....	110
3.	Forces et limites .....	111
V.	CONCLUSION.....	111
<b>CHAPITRE V : FACTEURS MEDIATEURS DE LA RELATION ENTRE LA POSITION SOCIOECONOMIQUE ET LE POIDS ET LA TAILLE DE NAISSANCE ? .....</b>		<b>113</b>
I.	CONTEXTE .....	115
II.	METHODES.....	116
1.	Données analysées.....	116

2.	Population d'étude .....	118
3.	Analyses statistiques.....	119
III.	RESULTATS.....	121
1.	Comparaison de la population incluse à celle exclue .....	121
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	121
3.	Analyses de médiation simple .....	124
4.	Analyses de médiation multiple.....	127
5.	Analyses de sensibilité .....	128
IV.	DISCUSSION .....	131
1.	Médiateurs du poids et de la taille .....	131
2.	Possibles explications des mécanismes impliqués .....	133
3.	Forces et limites .....	134
V.	CONCLUSION.....	136
<b>CHAPITRE VI : ANALYSE DE MEDIATION DANS LA COHORTE ELFE.....</b>		<b>137</b>
I.	CONTEXTE .....	139
II.	METHODES.....	139
1.	Données analysées.....	139
2.	Population d'étude .....	139
3.	Analyses statistiques.....	140
III.	RESULTATS.....	141
1.	Comparaison de la population incluse à celle exclue .....	141
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	141
3.	Analyses de médiation multiple.....	143
IV.	DISCUSSION .....	145
1.	Médiateurs du poids et de la taille .....	145
2.	Forces et limites .....	145
V.	CONCLUSION.....	146
<b>CHAPITRE VII : FACTEURS MEDIATEURS DE LA RELATION ENTRE LA POSITION SOCIOECONOMIQUE ET LA CROISSANCE POSTNATALE PRECOCE? .....</b>		<b>147</b>
I.	CONTEXTE .....	149
II.	METHODES.....	150
1.	Données analysées.....	150
2.	Population d'étude .....	151
3.	Analyses statistiques.....	152
III.	RESULTATS.....	154
1.	Comparaison de la population incluse à celle exclus.....	154
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	155
3.	Médiation passant par le tabagisme maternel pendant la grossesse .....	157
4.	Médiation passant par la durée d'allaitement prédominant .....	158
5.	Médiation combinée du tabac et de la durée d'allaitement prédominant .....	160
6.	Analyses de sensibilité .....	161
IV.	DISCUSSION .....	164
1.	Médiation passant par le tabagisme maternel pendant la grossesse .....	165
2.	Médiation par la durée d'allaitement prédominant.....	165
3.	Médiation combinée.....	166
4.	Possibles explications des mécanismes impliqués .....	167
5.	Forces et limites .....	167
V.	CONCLUSION.....	168
<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>		<b>169</b>
I.	SYNTHESE DES RESULTATS .....	171

1.	Inégalités sociales de croissance en France.....	171
2.	Facteurs modifiables impliqués dans l’association entre la position socioéconomique et la croissance prénatale.....	171
3.	Facteurs modifiables impliqués dans l’association entre la position socioéconomique et la croissance postnatale .....	172
II.	FORCES ET LIMITES .....	173
1.	Originalité des études.....	173
2.	Représentativité et puissance.....	174
3.	Mesure de la position socioéconomique.....	175
4.	Caractérisation de la croissance .....	176
5.	Mesures des médiateurs candidats .....	176
6.	Méthode de Lange et al. ....	177
III.	POSSIBLES EXPLICATIONS DES MECANISMES IMPLIQUES .....	178
1.	Tabagisme pendant la grossesse et croissance pré et postnatale.....	178
2.	Corpulence maternelle pendant la grossesse et croissance prénatale .....	178
3.	L’allaitement affecte la vitesse de croissance postnatale .....	179
IV.	PERSPECTIVES .....	179
1.	Perspectives en recherches .....	179
2.	Perspectives en prévention et santé publique .....	180
V.	CONCLUSION.....	184
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>185</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>199</b>

# Liste des tableaux

---

<b>Tableau II.1</b> : Caractéristiques des femmes incluses dans la cohorte EDEN et dans l'ENP 2003. Issu de Heude et al, 2016 et Blondel et al, 2011. ....	51
<b>Tableau II.2</b> : Caractéristiques des femmes incluses dans la cohorte Elfe et dans l'ENP 2010. ....	61
<b>Tableau II.3</b> : Récapitulatif des caractéristiques et données mobilisées dans les cohortes EDEN et Elfe .....	65
<b>Tableau III.1</b> : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse .....	86
<b>Tableau III.2</b> : Caractéristique de la population à la naissance. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	88
<b>Tableau III.3</b> : Résultats des tests d'interaction filles/garçons. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	88
<b>Tableau IV.1</b> : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse. ....	105
<b>Tableau IV.2</b> : Description de la population à l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire à la naissance de l'enfant. Cohorte Elfe (n= 13 898). ....	106
<b>Tableau V.1</b> : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse. ....	122
<b>Tableau V.2</b> : Caractéristique de la population à la naissance. Cohorte EDEN (n= 1 500). ....	123
<b>Tableau V.3</b> : Associations entre z-scores de naissance et médiateurs candidats. Cohorte EDEN (n= 1 500). ....	124
<b>Tableau V.4</b> : Effets naturel indirects [ $\beta$ et IC à 95%] des médiateurs candidats de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de naissance. Cohorte EDEN (n= 1 500). ....	126
<b>Tableau VI.1</b> : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse. ....	141
<b>Tableau VI.2</b> : Description des participants selon le niveau d'études maternel. Cohorte Elfe (n= 14 216). ....	142
<b>Tableau VI.3</b> : Associations entre les z-scores de naissance et les médiateurs potentiels. Cohorte Elfe (n= 14 216). ....	143
<b>Tableau VII.1</b> : Comparaison entre la population incluse et celle exclue de l'analyse. ....	155
<b>Tableau VII.2</b> : Caractéristique de la population. Cohorte Elfe (n= 13 425). ....	156
<b>Tableau VII.3</b> : Associations entre la vitesse de croissance du poids et les médiateurs candidats. Cohorte Elfe (n= 13 425). ....	156

# Liste des figures

---

<b>Figure I.1</b> : Courbes de croissance du poids et de la taille chez les filles et les garçons. ....	30
<b>Figure I.2</b> : Courbes d'IMC chez les filles et les garçons. ....	32
<b>Figure II.1</b> : Villes de recrutement des femmes enceintes dans l'étude EDEN. ....	48
<b>Figure II.2</b> : Déroulement du recueil de données dans l'étude EDEN, de la grossesse (inclusion) à l'âge de 9-12 ans. ....	49
<b>Figure II.3</b> : Enfants encore suivis dans la cohorte EDEN à chaque âge. Adapté de Heude et al., 2016. ....	50
<b>Figure II.4</b> : Extrait de l'auto-questionnaire envoyé à 4 mois. ....	52
<b>Figure II.5</b> : Extrait du questionnaire lors de la première visite entre la 24 <sup>e</sup> et 28 <sup>e</sup> . ....	54
<b>Figure II.6</b> : Extrait de l'auto-questionnaire lors de la première visite. ....	56
<b>Figure II.7</b> : Extrait de l'auto-questionnaire alimentaire. ....	56
<b>Figure II.8</b> : Périodes et centres d'inclusions des familles dans l'étude Elfe. ....	58
<b>Figure II.9</b> : Déroulement du recueil de données dans l'étude Elfe, de l'accouchement (inclusion) à l'âge de 8-9 ans. ....	59
<b>Figure II.10</b> : Enfants encore suivis dans la cohorte Elfe à chaque âge. ....	60
<b>Figure II.11</b> : Extrait de l'entretien en face à face à la maternité. ....	63
<b>Figure II.12</b> : Extrait du questionnaire alimentaire du nourrisson. ....	64
<b>Figure II.13</b> : Caractéristiques du modèle de Jemss et interprétation des coefficients. La paramétrisation (1) est la paramétrisation historique. Les paramétrisations (2) et (3) correspondent à des variantes utilisées pour des raisons computationnelles. Issu de Botton et al., 2014. ....	68
<b>Figure II.14</b> : Associations entre le niveau d'études maternel, le tabac pendant la grossesse et le poids de naissance. ....	69
<b>Figure II.15</b> : Associations entre le niveau d'études maternel, le tabac pendant la grossesse et le poids de naissance. Paramètres identifiés par la méthode de Baron & Kenny. ....	70
<b>Figure II.16</b> : Définition d'un effet causal et d'une association dans une population observée. Issu de Hernan et al, 2004. ....	72
<b>Figure II.17</b> : Associations selon les notations contrefactuelles. ....	73
<b>Figure II.18</b> : Création d'une nouvelle base de données. ....	77
<b>Figure III.1</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	90
<b>Figure III.2</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	90
<b>Figure III.3</b> : Rapport de côtes de l'association entre le niveau d'études maternel et le surpoids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	91
<b>Figure III.4</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	93
<b>Figure III.5</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735). ....	93
<b>Figure IV.1</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898). ....	107
<b>Figure IV.2</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898). ....	107

<b>Figure IV.3</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).	109
<b>Figure IV.4</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).	109
<b>Figure V.1</b> : Diagramme de flux de la population incluse. Cohorte EDEN.	120
<b>Figure V.2</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, lorsque l'on considère le tabac et l'IMC comme médiateurs. Analyses ajustées sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Cohorte EDEN (n= 1 500).	128
<b>Figure V.3</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, ajustés sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Comparaison entre la base de données sans données manquantes sur tous les médiateurs et celles sans données manquantes pour l'IMC et le tabac. Cohorte EDEN (n= 1 791).	130
<b>Figure V.4</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, ajustés sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Comparaison entre la base de données avec et sans prématurés. Cohorte EDEN (n= 1 416).	130
<b>Figure VI.1</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, lorsque l'on considère le tabac et l'IMC comme médiateurs, ajustés sur le pays de naissance, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Cohorte EDEN (n= 14 216).	144
<b>Figure VII.1</b> : Diagramme de flux de la population incluse. Cohorte Elfe.	152
<b>Figure VII.2</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque l'on considère le tabac comme médiateur, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).	158
<b>Figure VII.3</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque l'on considère la durée d'allaitement prédominant comme médiateur, stratifiés sur le tabac et ajustés sur le sexe et le z-score de poids de naissance de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).	159
<b>Figure VII.4</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque la variable combinée du tabac et de l'allaitement est considérée comme un médiateur, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).	160
<b>Figure VII.5</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque le tabac et la durée d'allaitement sont considérées comme des médiateurs, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).	162
<b>Figure VII.6</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque le tabac est considéré comme un médiateur, chez les femmes nées en France, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 12 024).	163
<b>Figure VII.7</b> : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque la durée d'allaitement est considéré comme un médiateur, chez les femmes nées en France, stratifiés selon le statut tabagique ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 12 024).	164

# Introduction générale

---



## **I. Inégalités sociales de santé**

Les inégalités sociales de santé, qui sont définies comme étant des différences d'état de santé observées entre des groupes sociaux, ont fait l'objet de nombreux rapports depuis les années 2000 (INSERM, 2000; Lang, 2014; Mackenbach et al., 2008; Marmot, 2005; Shrewsbury et al., 2008). Ces derniers ont mis en évidence la présence d'inégalités sociales dans la plupart des pays européens, notamment en France. En dépit des progrès de la médecine et de l'amélioration moyenne du niveau de santé de la population, les inégalités sociales de santé n'ont pas reculé : au contraire, elles ont parfois augmenté, notamment celles concernant le surpoids et l'obésité (Hoffmann et al., 2017; Knai et al., 2012). En 2012, selon l'enquête Obépi, les ouvriers comptaient 8% de personnes en situation d'obésité en plus que les cadres, contre seulement 3% en 2000 (Eschwege et al., 2012). Or, il est important de rappeler que les inégalités sociales de santé constituent une « double injustice », en affectant à la fois la durée de vie d'un individu mais également la qualité de celle-ci (Lang et al., 2009). Bien souvent, les inégalités sociales de santé se présentent sous forme de gradient social, c'est-à-dire qu'elles n'affectent pas seulement les sous-groupes plus défavorisés, mais aussi toutes les catégories sociales : les indicateurs de santé se dégradent progressivement au fur et à mesure que la vulnérabilité sociale augmente. Ces inégalités sociales de santé concernent ainsi toute la population, quels que soient l'âge et le sexe. En 2013, malgré une certaine stabilisation de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'enfant, un gradient social du surpoids était décrit chez les enfants dès l'âge de 5-6 ans (Chardon et al., 2015). Le fait que le surpoids touche des enfants d'âge préscolaire semble indiquer que certains facteurs, responsables de ces inégalités, interviennent dès le plus jeune âge.

## **II. Croissance prénatale, postnatale et relation avec la santé ultérieure**

Cette hypothèse fait écho aux travaux de Barker et al., dans les années 1990, qui ont donné naissance à la théorie des origines développementales précoces de la santé (D. J. Barker, 1995; D. J. Barker et al., 1989). Cette dernière suggère que le développement intra-utérin et le développement des toutes premières années de vie sont des phases critiques au cours desquelles s'établit une susceptibilité à de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore l'adiposité (D. J. Barker, 1995; D. J. Barker et al., 1989; Charles, 2013; Gluckman et al., 2008; Gluckman et al., 2005). Les premiers travaux à l'origine de cette théorie ont montré que le poids de naissance, marqueur de la croissance fœtale, était inversement associé à la mortalité par maladies cardiovasculaires, le diabète de type II, l'ostéoporose ou encore l'adiposité (D. J. Barker, 1995; D. J. Barker et al., 1989; Gluckman et al., 2008; Zhao et al., 2018). Par la suite d'autres études ont également suggéré que la croissance postnatale des premiers mois de vie pourrait également jouer un rôle majeur pour la santé future. En particulier, des associations ont été décrites entre une croissance pondérale postnatale rapide et une pression artérielle plus élevée à 5 ans, du surpoids de l'enfance à l'âge adulte, ou des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte (Ben-Shlomo et al., 2008; Kelishadi et al., 2015; Monteiro et al., 2005; Taine et al., 2016; Zheng et al., 2018).

## **III. Inégalités sociales de croissance**

Des auteurs ont mis en évidence des différences de poids et de taille des nouveau-nés selon la position socioéconomique de leur mère : ces paramètres étaient en moyenne plus faibles pour les catégories plus basses (Cameron et al., 2015; Howe et al., 2012; Jansen et al., 2009). Même si le poids et la taille à la naissance ne constituent pas des phénotypes pathologiques, ils sont des marqueurs de la croissance prénatale et également des facteurs prédictifs de la santé ultérieure des enfants : un faible poids de naissance ou une petite taille est considéré comme

défavorable. Pour ces raisons, les différences observées peuvent être qualifiées d'inégalités sociales de croissance prénatale.

La présence d'inégalités sociales dès la naissance suggère une transmission intergénérationnelle des inégalités entre la mère et son enfant (Aizer et al., 2014; D. Barker et al., 2013). Alors que la relation entre la position socioéconomique de la mère et la taille reste positive (Galobardes et al., 2012; Howe et al., 2012), celle avec le poids évolue pendant l'enfance. Malgré la présence d'un gradient social du poids positif à la naissance (Cameron et al., 2015), un gradient social inverse du surpoids apparaît pendant l'enfance (Shrewsbury et al., 2008). Des auteurs ont également mis en évidence l'existence d'associations inverses entre la position socioéconomique et une croissance rapide dans les premiers mois de vie (L. Wang et al., 2018), ainsi qu'avec le surpoids de l'enfant (Barriuso et al., 2015; Lioret et al., 2009; McLaren, 2007; Shrewsbury et al., 2008).

L'ensemble de ces résultats soulignent l'importance de la croissance pré et postnatale sur la santé ultérieure de l'enfant, et la présence d'inégalités sociales de croissance dès les premiers jours de vie. Malgré le nombre important de travaux scientifiques, de nombreuses questions restent en suspens : Comment se traduisent les inégalités sociales sur la croissance de l'enfant en France ? A quel âge apparaît le gradient social du poids ? Celui de la taille ? Celui de l'IMC et du surpoids ? Est-ce que ces inégalités sociales évoluent avec l'âge de l'enfant ? Quels facteurs de risques modifiables expliquent ces inégalités sociales de croissance à la naissance et au cours des premiers mois de vie ? Quels enseignements en tirer pour la prévention des inégalités sociales de croissance et de santé en général ?

Aussi, l'objectif général de cette thèse était-il d'étudier l'expression des inégalités sociales sur la croissance des enfants et d'identifier les facteurs de risques modifiables impliqués dans ces relations. Le premier et le second chapitres exposent l'état de l'art, puis les données utilisées pour réaliser cette thèse, issues des cohortes EDEN et Elfe, ainsi que les principales variables

et méthodes statistiques employées. Les 5 chapitres suivants sont consacrés à la présentation et à la discussion des résultats principaux de la thèse. Au sein du chapitre III, je me suis intéressée à l'âge d'apparition des inégalités sociales, en termes de poids, taille, IMC et surpoids dans la cohorte EDEN. Ces analyses ont été répliquées dans le chapitre IV au sein de la cohorte Elfe. Dans les chapitres V et VI, j'ai étudié les facteurs modifiables impliqués dans les relations entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille à la naissance dans les deux cohortes. Dans le chapitre VII, je me suis intéressée aux facteurs modifiables impliqués dans la relation entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids dans la cohorte Elfe. Les conclusions et discussions finales sont proposées dans le dernier chapitre.

# Chapitre I : Etat de l'art

---



## I. Croissance de l'enfant

La croissance d'un être humain est le reflet immédiat de son état de santé, que ce soit au cours de la vie fœtale ou pendant la période postnatale. Comme décrit ci-après, les méthodes permettant de caractériser cette croissance diffèrent selon la fenêtre de croissance considérée mais également selon l'objectif clinique ou épidémiologique visé.

### 1. Développement du fœtus et croissance prénatale

Au cours de la vie intra-utérine, deux phases de développement se succèdent : la phase embryonnaire, qui se caractérise par le développement des cellules et des premiers organes, et la phase fœtale, qui permet la maturation des organes et la croissance du fœtus. Des examens et des échographies sont prévus au cours de la grossesse pour vérifier l'état de santé de la maman et le bon développement du fœtus. Ainsi, la première échographie, appelée échographie de datation, a lieu au cours du premier trimestre de grossesse (12<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée (SA)). La seconde et la troisième échographies ont lieu respectivement au cours de la 23<sup>e</sup> et 32<sup>e</sup> SA pour vérifier le bon développement des organes et s'assurer que la croissance du fœtus suit les courbes de croissance fœtale de référence (Massoud et al., 2015). Le poids exact du fœtus ne pouvant être déterminé, différentes mesures biométriques sont prises pendant l'échographie afin d'estimer le poids fœtal à partir d'équations. Si une anomalie de croissance est détectée, comme par exemple un retard de croissance intra utérin, une prise en charge adaptée peut être proposée mais il sera difficile de rectifier la croissance du fœtus au sein du ventre de sa maman (Lindqvist et al., 2005). C'est pourquoi il est important d'étudier les facteurs de risque associés aux anomalies de croissance pour mettre en place des programmes de prévention en amont de la grossesse ou au début de celle-ci et ainsi prévenir ces risques.

De nombreuses études épidémiologiques utilisent le poids de naissance de l'enfant, comme résultante de cette croissance prénatale. Dans la plupart des pays, il est systématiquement mesuré à la naissance, ce qui permet d'approcher la croissance fœtale à moindre coût et permet

les comparaisons entre les études nationales et internationales. Ainsi, un petit poids de naissance peut être le reflet d'un retard de croissance intra-utérin, et un gros poids celui d'une exposition du fœtus à un diabète maternel pendant la grossesse. Toutefois, le poids de naissance considéré isolément ne permet pas de définir un retard de croissance intra-utérin ni une croissance fœtale excessive. Il existe des petits et gros poids de naissance constitutionnels, qui ne sont pas le reflet d'une souffrance fœtale. Plusieurs paramètres doivent être pris en compte au premier rang desquels l'âge gestationnel à la naissance et le sexe du nouveau-né. Cette prise en compte s'effectue grâce au calcul de z-scores de poids qui permettent d'estimer l'écart relatif entre le poids de naissance de l'enfant et le poids de naissance moyen observé dans la population donnée ou de référence pour un âge gestationnel et un sexe donnés.

## 2. Croissance postnatale

La croissance postnatale peut être approchée par la croissance staturo-pondérale ou l'IMC. La croissance staturo-pondérale correspond à l'étude de l'évolution du poids et de la taille en fonction de l'âge de l'enfant, alors que l'IMC permet d'étudier la corpulence de l'enfant.

### Poids et taille

Au cours de l'enfance, le médecin généraliste, le pédiatre ou encore les parents mesurent le poids et la taille de l'enfant afin d'évaluer sa croissance postnatale. Ces mesures sont reportées sur des courbes de croissance de référence du poids et de la taille, différentes selon le sexe de l'enfant, présentes dans le carnet de santé (**Figure I.1**, Heude, Scherdel et al. Lancet Digital Health, *in press*).

Ces courbes de croissance permettent de visualiser les trois périodes de croissance :

- La petite enfance, période comprise entre la naissance et les 2 ans de l'enfant, qui est caractérisée par une croissance très rapide puis un ralentissement progressif. L'enfant prend en moyenne 25 cm la première année contre 10 cm la seconde.

- L'enfance caractérisée par une croissance linéaire, où l'enfant prend environ 5 à 6 cm par an.
- La puberté caractérisée par un pic de croissance, en moyenne vers 10-11 ans chez les filles et vers 12 ans chez les garçons, suivi d'un ralentissement et de l'arrêt de la croissance vers 14-16 ans chez les filles et vers 17 ans chez les garçons.

Le poids et la taille, qui ont des trajectoires de croissance très similaires, sont régulièrement utilisés dans les études épidémiologiques afin de caractériser la croissance de l'enfant. En effet, ces mesures sont faciles à recueillir, peu onéreuses et reproductibles. Elles permettent les comparaisons entre études nationales et internationales et ont permis de mettre en évidence des liens entre l'anthropométrie de l'enfant et sa santé ultérieure. Par exemple, la taille de naissance est associée positivement à la taille adulte (Benonisdottir et al., 2016; Eide et al., 2005), or cette dernière est associée négativement aux maladies cardiovasculaires et au diabète de type II (Batty et al., 2009; Shrestha et al., 2019; Teraura et al., 2019).

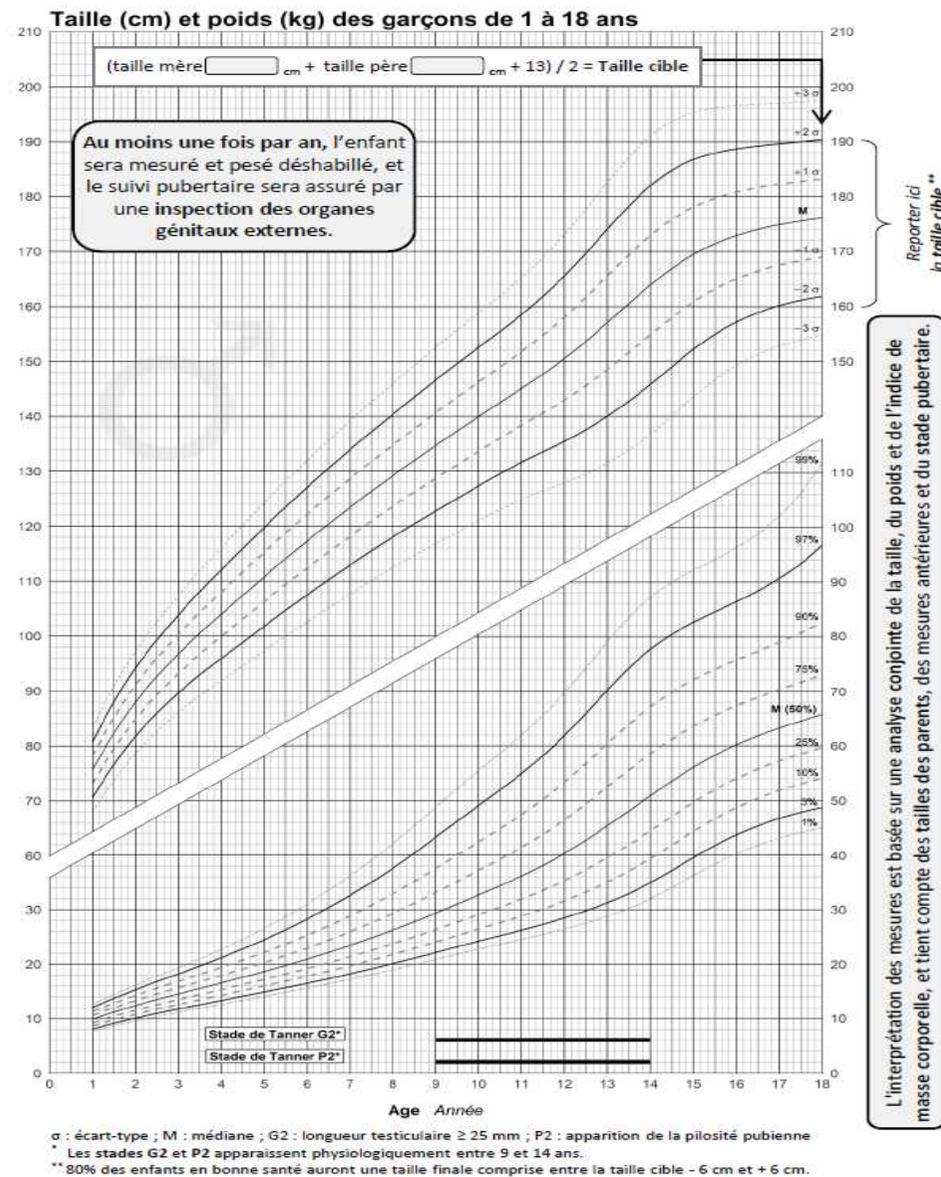
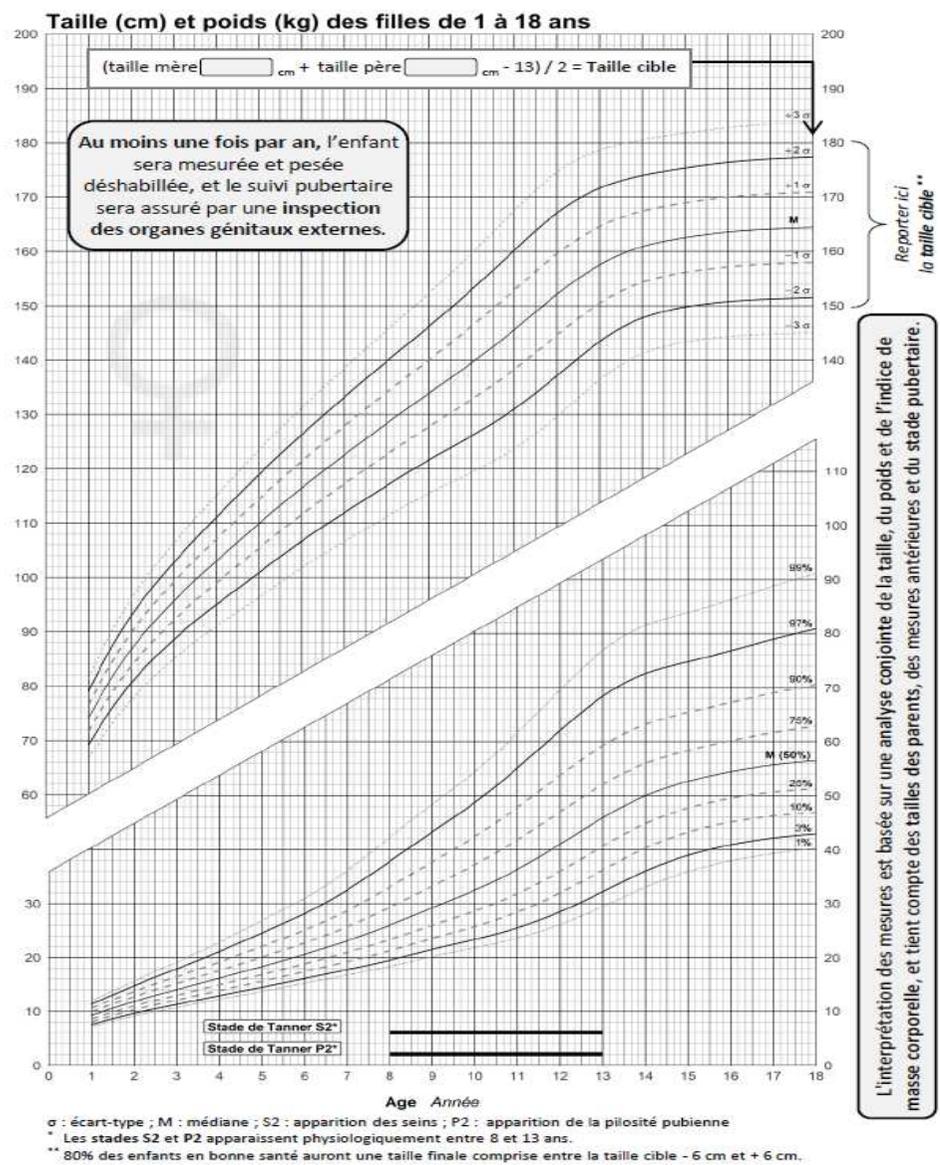


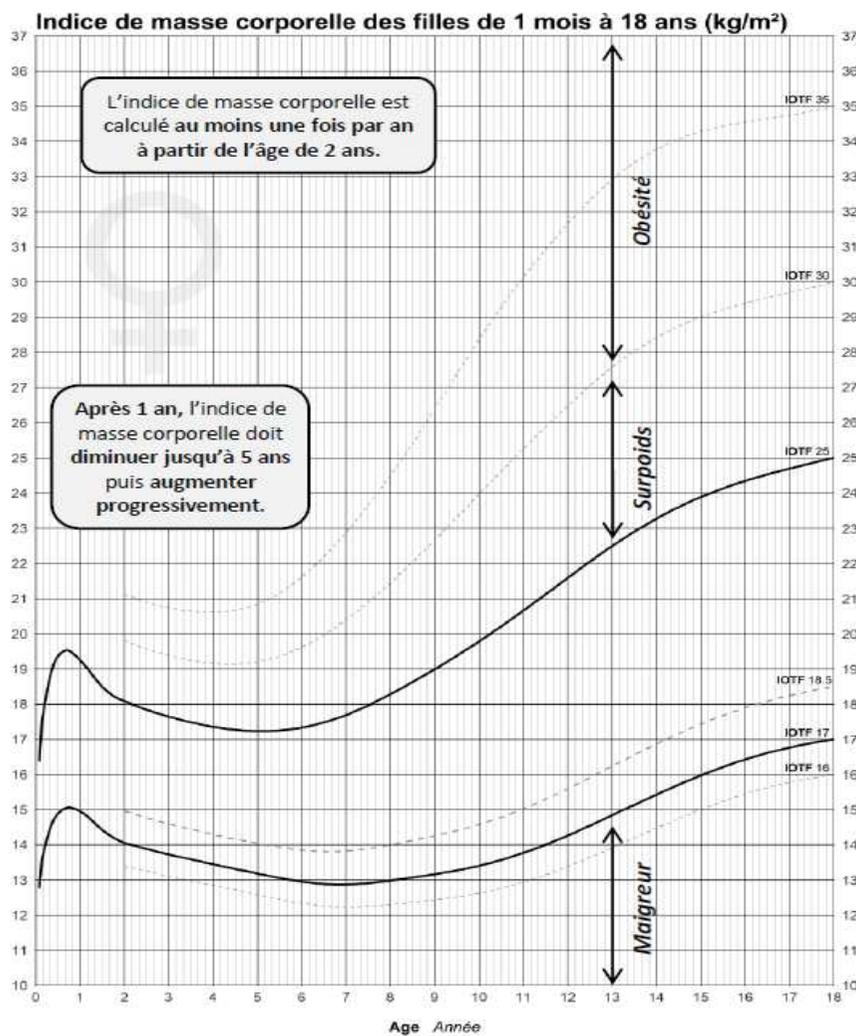
Figure I.1 : Courbes de croissance du poids et de la taille chez les filles et les garçons.

## **Indice de masse corporelle, index pondéral et surpoids**

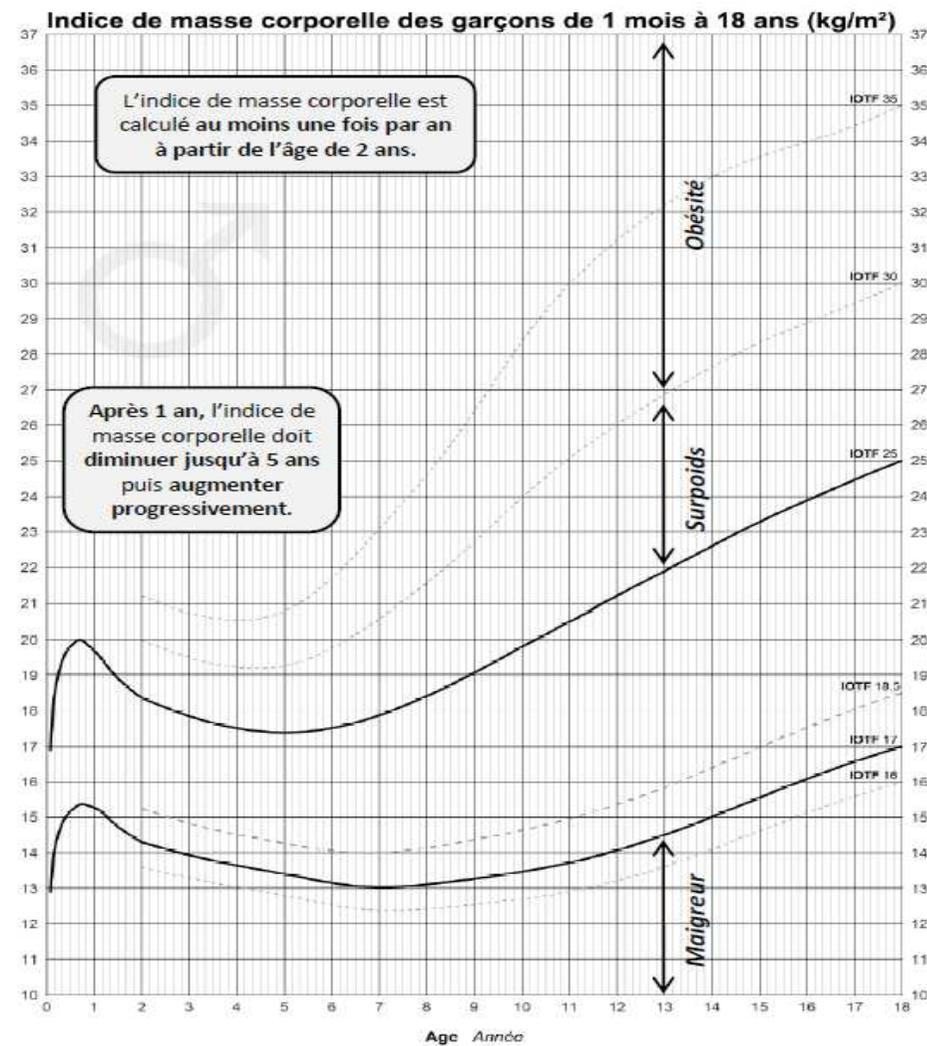
Le poids et la taille permettent également de construire des indicateurs plus spécifiques tels que l'Indice de Masse Corporel (IMC) ou l'Index Pondéral (IP). L'IMC, qui correspond au poids (kg) divisé par la taille (m) au carré, est un indicateur de corpulence, utilisé chez les enfants et les adultes (**Figure I.2**).

Sa trajectoire se caractérise par une augmentation dans les premiers mois de vie pour atteindre un pic vers 9 mois, appelé pic d'IMC (**Figure I.2**). Ensuite l'IMC diminue jusqu'à l'âge de 6 ans et ré-augmente par la suite : c'est ce qu'on appelle le rebond d'adiposité. Un rebond d'adiposité précoce (avant 6 ans) est associé à un risque de développer du surpoids plus élevé (Rolland-Cachera et al., 2013; S. M. Williams et al., 2009).

L'utilisation de l'IMC permet d'estimer facilement la prévalence du surpoids et de l'obésité au sein d'une population, cependant, son utilisation est parfois discutée puisque celui-ci ne permet pas de discriminer la masse maigre de la masse grasse d'un individu. Pour un IMC donné, un individu peut avoir plus ou moins de masse maigre et de masse grasse, ce qui aurait des conséquences différentes sur la santé (van den Berg, van Eijdsden, Vrijkotte, et al., 2013). De plus, cet indicateur n'est pas totalement indépendant de la taille pour les enfants. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'IP (poids divisé par la taille au cube) entre la naissance et les 2 ans de l'enfant. Cependant, les différentes études menées pour déterminer lequel de l'IMC ou de l'IP est le meilleur indicateur de masse grasse chez l'enfant ne sont pas parvenues à établir de consensus (De Cunto et al., 2014; Peterson et al., 2017; Villar et al., 2017). Ainsi, l'IMC reste un indicateur souvent utilisé en épidémiologie puisque celui-ci est facile à recueillir, peu onéreux et permet également les comparaisons inter études.



Après 2 ans : courbes de l'International Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. Pediatric Obesity 2012.  
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA – CRESS/INSERM – CompuGroup Medical, 2018.



Après 2 ans : courbes de l'International Obesity Task Force (IOTF). Cole TJ, Lobstein T. Pediatric Obesity 2012.  
 Avant 2 ans : courbes actualisées d'enfants nés à plus de 2500 g suivis par des médecins de France métropolitaine. Courbes AFPA – CRESS/INSERM – CompuGroup Medical, 2018.

Figure I.2 : Courbes d'IMC chez les filles et les garçons.

## Surpoids, obésité

L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) a proposé des seuils d'IMC qui permettent de déterminer des populations à risque (OMS, 2000). Ces seuils sont destinés aux adultes, quels que soient l'âge et le sexe, et classent ces derniers en fonction de leur corpulence : insuffisance pondérale ( $<18,5\text{kg/m}^2$ ), corpulence normale ( $\geq 18,5$  et  $<25\text{kg/m}^2$ ), surpoids ( $\geq 25$  et  $<30\text{kg/m}^2$ ) et obésité ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ). Ils permettent d'approcher l'adiposité d'un individu tout au long de sa vie, d'estimer les prévalences de surpoids et d'obésité, mais aussi d'en étudier les conséquences sur la santé. Ainsi, Flegal et al. ont montré que l'obésité de grade 2 et 3 ( $\text{IMC} \geq 35\text{kg/m}^2$ ) étaient significativement associés à une mortalité toute cause plus élevée (Flegal et al., 2013).

Pour les enfants, l'International Obesity Task Force (IOTF) a construit des seuils, en fonction du sexe et de l'âge de l'enfant, à partir des données nationales de 6 grandes enquêtes transversales (Brésil, Grande-Bretagne, Hong-Kong, Pays-Bas, Singapour et Etats-Unis, (Cole et al., 2000)). Ces seuils, disponibles à partir de 2 ans, ont été élaborés de façon à ce qu'à 18 ans, ils correspondent aux seuils proposés par l'OMS pour les adultes. Ainsi, par exemple, à 5 ans, un garçon ayant un IMC compris entre  $17,4\text{kg/m}^2$  et  $19,3\text{kg/m}^2$  sera considéré en surpoids alors qu'il sera considéré obèse si son IMC dépasse  $19,3\text{kg/m}^2$  (respectivement  $17,2\text{kg/m}^2$  et  $19,2\text{kg/m}^2$  pour une fille). Ces seuils ont permis de mettre en évidence une augmentation importante de la prévalence du surpoids observée entre 1980 et 2000, qui semble s'être stabilisée dans certains pays à hauts revenus (Ahluwalia et al., 2015; Garrido-Miguel et al., 2019; Olds et al., 2011). En France, une stabilisation de la prévalence du surpoids a été observée par Lioret et al. chez des enfants de 3 à 14 ans entre les études Individuelles et Nationales sur les Consommations Alimentaires INCA1 (1998-1999) et INCA2 (2006-2007) (Lioret et al., 2009). Les enquêtes triennales réalisées en milieu scolaire ont permis de constater, entre 1999 et 2013, une baisse de la prévalence du surpoids et une stabilisation de la prévalence de l'obésité chez les enfants de 5-6 ans (Chardon et al., 2015; Guignon et al., 2010). En 2015, elles ont

également mis en évidence une stabilisation de la prévalence du surpoids autour de 18% chez les enfants de 10-11 ans (Guignon et al., 2017). Malgré la stabilisation observée, la prévalence du surpoids continue d'augmenter avec l'âge de l'enfant (Chardon et al., 2015; Guignon et al., 2017), ce qui suggère que les enfants en surpoids tendent à le rester à l'adolescence et à l'âge adulte (Evensen et al., 2016; Simmonds et al., 2016; Singh et al., 2008), et cumulent les effets négatifs de l'excès de masse grasse sur leur santé tout au long de leur vie. Il a été montré que les enfants en situation de surpoids ou d'obésité avaient un risque significativement plus élevé de développer du diabète, des maladies cardiovasculaires, des troubles orthopédiques, certains cancers, ainsi que des maladies respiratoires (Friedemann et al., 2012; Sahoo et al., 2015). Enfin, sur le plan social et relationnel, l'enfant en surcharge pondérale présente un risque accru de perte de confiance et d'estime de soi, ce qui peut affecter ses performances académiques (Sahoo et al., 2015).

### **Vitesses de croissance du poids et de la taille**

La dynamique de croissance pendant l'enfance pourrait également jouer un rôle vis-à-vis de la santé ultérieure de l'individu, et notamment la croissance des premiers mois de vie. En 2018, Johnson et al. ont montré qu'une croissance du poids rapide entre la naissance et 3 ans était associée à un IMC plus élevé à l'adolescence (W. Johnson et al., 2018). Ce constat a également été confirmé, en 2018, par une revue systématique qui a observé l'existence d'un lien entre une croissance postnatale rapide dans les deux premières années de vie et le risque de surpoids et d'obésité ultérieur (Zheng et al., 2018). Dans cette revue, la croissance postnatale rapide a été définie comme étant un changement du z-score de poids pour l'âge supérieur à 0,67, qui est considéré comme un changement de trajectoire de croissance significatif d'un point de vue clinique, car synonyme d'un « changement de couloir » (Ong et al., 2006). Cette définition, qui est la plus couramment utilisée, est discutée dans la littérature car la période d'intérêt n'est pas clairement définie et car cela ne permet pas d'étudier la contribution de fenêtres spécifiques

mais seulement la moyenne de croissance sur une période donnée (Botton et al., 2008). L'utilisation de vitesses instantanées de croissance du poids et de la taille, issues de modélisation, est une alternative intéressante car elle a notamment permis de montrer que le risque de surpoids et d'obésité pendant l'adolescence était associé à une croissance postnatale rapide dans les 6 premiers mois de vie et à partir de 2 ans, mais pas entre ces deux âges (Botton et al., 2008). Taine et al. ont également montré qu'une croissance rapide entre 1 et 4 mois était associé à une pression artérielle plus élevée à 5 ans (Taine et al., 2016).

## II. Inégalités sociales de santé

Comme évoqué précédemment, les inégalités sociales de santé constituent des différences d'états de santé entre différents groupes sociaux. Elles se présentent souvent sous forme de gradient social, c'est-à-dire que les indicateurs de santé se dégradent progressivement au fur et à mesure que la vulnérabilité sociale augmente. Dans les études épidémiologiques, les inégalités sociales chez les enfants sont le plus souvent appréhendées en tenant compte de la position socioéconomique de la mère, du père ou des deux, voire des grands parents, et ce, en recueillant le plus souvent des informations relatives au niveau d'études, au revenu ou encore à la profession. Ces trois indicateurs sont souvent utilisés parce qu'ils sont relativement faciles à recueillir et économiques.

### 1. Principaux indicateurs de la position socioéconomique

#### **Niveau d'études**

Dans les études épidémiologiques, le niveau d'études d'un individu reflète sa littératie, les connaissances (y compris en matière de santé), les attitudes, les normes sociales et les croyances (Braveman et al., 2005; Shavers, 2007; Shrewsbury et al., 2008; Sobal et al., 1989). Il permettrait d'approcher le style de vie et les comportements des individus (Shavers, 2007). Il peut être trouvé sous deux formes : le nombre d'années d'études ou le niveau d'études déterminé par le diplôme atteint. C'est un indicateur qui se stabilise relativement tôt dans la vie

d'un adulte. En général, le plus haut niveau d'études est atteint entre 20 et 30 ans, ce qui le rend moins susceptible d'être affecté par la santé de l'individu au cours de sa vie d'adulte, contrairement aux revenus, au statut d'emploi ou à la profession. De plus, un niveau d'études élevé est généralement prédictif d'une meilleure profession, de meilleurs revenus et de meilleures conditions de travail (Shavers, 2007). Bien que le niveau d'études de la mère soit le plus souvent utilisé comme proxy de la position socioéconomique de l'enfant, l'indicateur choisi peut aussi être celui du père, le diplôme le plus élevé des deux parents ou celui des grands parents.

### **Profession**

La profession est également utilisée pour évaluer la position socioéconomique d'un individu. Dans la littérature, elle est associée à la position sociale, aux compétences, au style de vie, à l'accès aux ressources, ainsi qu'à l'exposition aux risques psychologiques et physiques (Braveman et al., 2005; Shavers, 2007; Shrewsbury et al., 2008; Sobal et al., 1989). Le plus souvent, elle est utilisée en qualitatif et catégorisée selon la classification des professions du pays. En France, l'INSEE propose 6 catégories différentes. Il est aussi possible d'utiliser d'autres catégories comme : « employé, non employé ou retraité » (Shavers, 2007). Toutes ces possibilités peuvent rendre les comparaisons difficiles, c'est pourquoi une classification européenne (ESCO (Commission européenne)) a été proposée pour harmoniser les différentes études. La profession est un indicateur qui peut fluctuer au cours d'une vie. Un individu peut changer de profession volontairement ou être licencié et cet indicateur, moins stable que ne l'est le niveau d'études, peut donc être soumis à des problématiques de causalité inverse dans les études épidémiologiques. L'indicateur de la profession utilisé peut être celui de la mère, du père ou le plus élevé des deux.

## Revenus

Les revenus sont aussi régulièrement utilisés pour approcher la position socioéconomique. Dans la littérature, les revenus sont considérés comme un proxy du pouvoir d'achat (Shavers, 2007). Les auteurs peuvent choisir d'utiliser les revenus bruts, les revenus disponibles (après prélèvements obligatoires) ou encore les revenus par unité de consommation (tenant compte du nombre et de l'âge des personnes dans le foyer). Cependant, certaines personnes ne souhaitent pas déclarer leurs revenus, ce qui peut entraîner la présence de données manquantes ou de biais de déclaration. C'est un indicateur qui évolue au cours de la vie et de l'âge d'un individu : les revenus fluctuant en fonction des changements de poste, des périodes de chômage ou encore de pauses dans la vie professionnelle (ex : chez les femmes à l'occasion d'un congé parental long). Tout comme la profession et pour les mêmes raisons, cet indicateur peut être soumis à des phénomènes de causalité inverse. L'indicateur de revenus utilisé peut être celui de la mère, du père ou le revenu du foyer.

Ils permettent des comparaisons entre les études mais les comparaisons internationales restent compliquées puisque la position socioéconomique et le niveau de vie peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre. Bien que les différents indicateurs considérés soient souvent corrélés, certains auteurs estiment qu'il est problématique de n'en utiliser qu'un seul pour approcher la position socioéconomique d'un individu (Braveman et al., 2005). Chacun d'eux représente une dimension différente de la position socioéconomique, ce qui les rend non interchangeable.

### 2. Associations entre la position socioéconomique et la santé de l'individu

Chez l'adulte, le niveau d'étude, la profession et les revenus ont été associés dans la littérature avec différents indicateurs de santé. Par exemple, ils sont tous les trois négativement associés aux maladies cardiovasculaires, à l'hypertension et au cancer du poumon (Backholer et al., 2017; Leng et al., 2015; Sidorchuk et al., 2009). Ces trois revues ont mis en avant des

associations plus fortes avec le niveau d'études. La position socioéconomique des parents est également associée à la santé et au développement de l'enfant. Des revues systématiques ont montré qu'une position socioéconomique basse était négativement associée à la santé mentale et à l'asthme (Reiss, 2013; Uphoff et al., 2015). En 2008 et 2013, deux revues systématiques ont également révélé des associations inverses entre la position socioéconomique et le surpoids et l'obésité pendant l'enfance et l'adolescence (Barriuso et al., 2015; Shrewsbury et al., 2008). Concernant le développement de l'adiposité, le niveau d'études maternel apparaît comme l'indicateur le plus souvent utilisé, le plus fortement associé et le plus stable (mise en évidence d'une plus grande proportion d'associations inverses). Une position socioéconomique basse pendant l'enfance est également associée à un risque plus élevé de décès par maladies cardiovasculaires, respiratoires ou par cancer à l'âge adulte (Cohen et al., 2010).

### **III. Associations entre la position socioéconomique et la croissance de l'enfant**

#### **1. Associations entre la position socioéconomique, le poids et la taille de naissance**

Comme mentionné précédemment, des inégalités sociales de santé sont observées dès la naissance entre la position socioéconomique de la mère et le poids du nouveau-né. En 2015, la revue conduite par Cameron et al. a montré qu'une position socioéconomique basse était associée à un petit poids de naissance (Cameron et al., 2015). Ce résultat a été confirmé par des études plus récentes menées aux USA, en Angleterre, au Canada et en Australie (Martinson et al., 2016). Des associations positives entre la position socioéconomique et le poids de naissance ont été retrouvées au Danemark (Morgen et al., 2017; Mortensen et al., 2009), en Angleterre (Hirst et al., 2018) et en France (Moisy, 2017; Panico et al., 2015). Des auteurs ont également mis en évidence des relations entre la position socioéconomique et la taille de naissance. Ainsi, Howe et al. et McCrory et al. ont montré des associations positives entre le niveau d'études et la taille de naissance aux Pays Bas et au Portugal, respectivement (Howe et al., 2012; McCrory

et al., 2017). Dans une étude française, Ruiz et al. ont montré qu'un niveau d'études bas était associé à un risque de naître petit pour l'âge gestationnel plus élevé (Ruiz et al., 2015).

## 2. Associations entre la position socioéconomique, le poids, la taille et le surpoids de l'enfant

Des inégalités sociales existent également en période postnatale, pendant laquelle une inversion du lien entre la position socioéconomique et le poids de l'enfant a été décrite. En 2018, Bann et al. ont montré une association négative entre la position socioéconomique et le poids de l'enfant dès 7 ans dans la Millenium Cohort Study (Bann et al., 2018). Certains auteurs ont montré l'existence d'un gradient social positif de la taille dans l'enfance. En 2012, Howe et al. ont montré que ce gradient est encore présent aux 10 ans de l'enfant (Howe et al., 2012). Au Portugal, en Irlande, en Angleterre et en Finlande, ce gradient a également été observé et il pouvait être présent jusqu'aux 21 ans de l'enfant selon le pays (Bann et al., 2018; McCrory et al., 2017). Plusieurs auteurs ont également mis en évidence l'existence d'un gradient social du surpoids et de l'obésité chez les enfants (Shrewsbury et al., 2008). L'âge d'apparition de ce gradient varie selon le pays mais il semblerait que son apparition intervienne autour de 4 ans pour l'Angleterre (Howe et al., 2011), avant 4-5 ans en Australie (Jansen et al., 2013), entre 2 et 7 ans en Allemagne (Langnase et al., 2003), avant 7 ans au Danemark (Morgen et al., 2017) et autour de 6 ans aux Pays Bas (Bouthoorn et al., 2014; Ruijsbroek et al., 2011). En France, des études transversales ont mis en évidence des associations inverses entre la position socioéconomique et le surpoids de l'enfant vers 5-6 ans (Chardon et al., 2015; Lioret et al., 2007; Thibault et al., 2013) et avant 2 ans (Apouey et al., 2016).

## 3. Evolution des inégalités sociales de croissance

Les inégalités sociales de croissance évoluent au cours du temps, elles ne sont pas les mêmes en 1980 et en 2019, et elles évoluent également avec l'âge de l'enfant.

## **Au cours du temps**

Dans les cohortes anglaises Medical Research Council National Survey of Health and Development (1946), National Child Development Study (1958) et British Cohort Study (1970), le poids des enfants âgés de 7 à 15 ans était associé positivement à la position socioéconomique, alors que ce lien est devenu négatif dans la Millenium Cohort Study (2001) (Bann et al., 2018). Bann et al. ont souligné que la magnitude des inégalités sociales de l'IMC était plus large au sein de la Millenium Cohort Study (2001) qu'au sein des trois cohortes plus anciennes et que les inégalités touchaient des enfants plus jeunes (Bann et al., 2018). Concernant les inégalités sociales de taille, celles-ci se seraient réduites au fil des années (Bann et al., 2018). En France, Guignon et al. ont montré que la prévalence de l'obésité infantile diminuait entre 2001 et 2005 dans toutes les catégories socioprofessionnelles excepté chez les enfants d'ouvriers (Guignon et al., 2008). Les enquêtes triennales, réalisées en 2013 et 2015, chez des enfants de 5-6 ans et 10-11 ans, ont également montré des inégalités sociales de surpoids bien marquées (Chardon et al., 2015; Guignon et al., 2017).

## **Avec l'âge**

Les inégalités sociales de croissance évoluent également avec l'âge de l'enfant. Bann et al. ont mis en évidence un accroissement des inégalités sociales de poids de l'enfance à l'adolescence au sein de la Millenium Cohort Study (Bann et al., 2018). Concernant l'évolution des inégalités sociales de taille avec l'âge, Howe et al. ont montré une stabilisation de ces inégalités, alors que McCrory et al. et Bann et al. ont montré une augmentation des inégalités avec l'âge (Bann et al., 2018; Howe et al., 2012; McCrory et al., 2017). Concernant les inégalités sociales du surpoids, Bann et al. ont mis en évidence un accroissement des inégalités sociales entre 7 et 15 ans en Angleterre (Bann et al., 2018). Jansen et al. ont indiqué que les prévalences passaient du simple au double entre 5 et 10 ans en Australie et Bouthoorn et al. ont également souligné un accroissement des inégalités avec l'âge en Hollande (Bouthoorn et al., 2014; Jansen et al.,

2013). En France, l'étude INCA1 a montré que les enfants, âgés de 3 à 5 ans, étaient 2 fois plus souvent en situation de surpoids chez les niveaux socioéconomiques bas, relativement aux niveaux élevés, contre 8 fois plus à l'âge de 11-14 ans (Lioret et al., 2007; Lioret et al., 2001). Ces résultats confirment le renforcement du lien inverse entre la position socioéconomique et le surpoids avec l'âge.

#### 4. Transmission intergénérationnelle des inégalités sociales de croissance

L'ensemble de ces résultats confirment l'existence d'une transmission intergénérationnelle des inégalités sociales (Aizer et al., 2014; D. Barker et al., 2013) : une position socioéconomique basse est associée à un petit poids à la naissance et au surpoids pendant l'enfance (Cameron et al., 2015; Shrewsbury et al., 2008). Des auteurs ont montré que le surpoids pendant l'enfance était associé à un niveau d'études plus bas à l'âge adulte (Hagman et al., 2017). Les enfants nés de parents défavorisés semblent être prisonniers d'un cercle vicieux, ce qui renforce la nécessité d'étudier les facteurs de risques (médiateurs) modifiables susceptibles d'être impliqués dans ces relations pour tenter de réduire la transmission de ces inégalités.

### IV. Facteurs médiateurs candidats

La croissance pré et post natale est soumise à des environnements très différents, ce qui suggère que les facteurs de risques impliqués dans les relations entre la position socioéconomique et la croissance de l'enfant sont distincts et se répartissent en deux groupes : ceux affectant la croissance prénatale et ceux affectant la croissance postnatale.

#### 1. Facteurs médiateurs candidats entre la position socioéconomique et la croissance prénatale de l'enfant

Certains auteurs ont montré que l'IMC pré-gestationnel et le statut tabagique de la mère pendant la grossesse expliquaient en partie la relation positive entre la position socioéconomique maternelle et le poids de naissance (Clayborne et al., 2017; Gissler et al., 2003; Jansen et al., 2009; van den Berg et al., 2012). Seule une étude a investigué l'effet médiateur joint de l'IMC

pré-gestationnel et du tabac pendant la grossesse dans la relation entre le niveau d'études maternel et le poids de naissance (Mortensen et al., 2009). Cette étude a mis en évidence une médiation passant par le tabagisme de la mère pendant la grossesse, expliquant plus de la moitié de la différence de poids de naissance entre les nouveau-nés ayant une mère de bas niveau d'études par rapport à ceux ayant une mère de niveau plus élevé. L'IMC pré-gestationnel serait également un facteur médiateur de la relation entre le niveau d'études maternel et le poids de naissance, mais il agirait de façon opposée au tabac (Mortensen et al., 2009). Ces résultats mériteraient d'être répliqués dans une cohorte française afin de déterminer si, et de quelle façon, ces facteurs modifiables médient également la relation entre la position socioéconomique et le poids de naissance en France.

D'autres facteurs, comme la dépression et l'alimentation maternelle pendant la grossesse peuvent également être des facteurs médiateurs de la relation entre la position socioéconomique et le poids de naissance. En effet, ces deux facteurs sont associés à la fois à la position socioéconomique et au poids de naissance (Chia et al., 2019; Emmett et al., 2015; Field, 2011; Hein et al., 2014) mais, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur le sujet spécifique de la médiation.

## 2. Facteurs médiateurs candidats entre la position socioéconomique et la croissance postnatale de l'enfant

La croissance postnatale dans les premiers mois de vie, socialement différenciée (L. Wang et al., 2018), influence également la santé ultérieure. Il est donc important d'identifier les facteurs modifiables impliqués dans la relation entre la position socioéconomique et la croissance postnatale.

Quelques auteurs ont cherché à identifier ces facteurs modifiables. Ainsi, entre la naissance et 6 mois, Wang et al. ont montré que le z-score de poids de naissance, l'âge gestationnel, la durée d'allaitement et l'âge d'introduction des aliments solides expliquaient en grande partie

l'association entre le niveau d'études et le gain de poids (L. Wang et al., 2018). Entre la naissance et 1 an, Van Den Berg et al. ont, quant à eux, montré que le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement expliquaient une part importante de la relation entre le niveau d'études maternel et le gain de poids pendant la première année de vie (Van Den Berg, Van Eijdsden, Galindo-Garre, et al., 2013), alors que Wijlaars et al. ont montré que seule la durée d'allaitement, et non le tabac pendant la grossesse, expliquait l'association entre la position socioéconomique et le gain de poids entre la naissance et 3 mois (Wijlaars et al., 2011). Toutefois, ces différentes études ne sont pas totalement comparables. Outre la population d'études, ces dernières diffèrent en termes de période étudiée, d'indicateur de la position socioéconomique et de catégorisation de variable utilisées. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur ce sujet en France.

Pour déterminer les médiateurs de ces différentes relations, de nombreuses méthodes de médiation sont disponibles. Certaines d'entre elles sont développées dans le chapitre suivant.

## **V. Objectifs généraux**

Ainsi, les objectifs généraux de cette thèse sont :

1. de déterminer l'âge d'apparition des inégalités sociales, en termes de poids, taille, IMC et surpoids de l'enfant en France,
2. d'identifier et quantifier les facteurs de risques modifiables impliqués dans la relation entre la position socioéconomique et la croissance prénatale de l'enfant,
3. d'identifier et quantifier les facteurs de risques modifiables impliqués dans la relation entre la position socioéconomique et la croissance postnatale de l'enfant.

Ces travaux reposent sur deux cohortes de naissances, les cohortes EDEN et Elfe, qui ont inclus 1 907 et 18 329 enfants, respectivement, et qui sont décrites dans le chapitre suivant.

# **Chapitre II : Matériel et méthodes**



## I. Objectif et déroulement de l'étude EDEN

### 1. Objectif général

L'étude EDEN, ou Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'ENfant, est la première étude de cohorte mère-enfant généraliste réalisée en France (EDEN; Heude et al., 2016) .

Son objectif est de mieux établir l'importance des facteurs précoces (environnementaux, nutritionnels, socioéconomiques...) influençant le développement de l'enfant et sa santé ultérieure et de comprendre les mécanismes expliquant ces relations.

Pour cela, l'étude EDEN s'intéresse à trois périodes du développement de l'enfant qui permettront de préciser l'enchaînement des événements et de faire des hypothèses sur les chaînes de causalité :

- La femme enceinte et le fœtus : étude des relations entre des facteurs d'exposition maternels et de l'état de santé maternel, et le développement du fœtus évalué par des méthodes non invasives (échographie, doppler).
- Le nouveau-né : étude des relations entre des facteurs d'exposition et de santé maternels et des marqueurs du développement fœtal, et l'état de l'enfant à la naissance.
- Le jeune enfant : étude des facteurs les plus prédictifs de l'état de santé de l'enfant d'âge préscolaire, de son développement psychomoteur, cognitif et comportemental mais aussi de phénotypes intermédiaires associés aux maladies de l'adulte.

Elle a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Kremlin Bicêtre et reçue l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les consentements écrits des mères et des pères ont

été obtenus à l'inclusion dans l'étude, ceux des enfants ont été signés par les parents à la naissance.

## 2. Recrutement

La participation à l'étude a été proposée à chaque femme enceinte, de moins de 24 SA, se présentant pour une visite prénatale aux départements d'obstétrique et de gynécologie des Centres Hospitalo-Universitaire de Nancy et Poitiers. Le recrutement s'est effectué entre septembre 2003 et janvier 2006 à Nancy, et de février 2003 à juin 2005 à Poitiers (**Figure II.1**). Pour le bon déroulement de l'étude, certains critères d'inclusion (avoir 18 ans ou plus, parler et écrire le français, bénéficier du régime de la sécurité sociale) et de non inclusion (avoir un déménagement prévu, être enceinte de jumeaux ou plus et présenter un diabète insulino-résistant) ont été fixés.



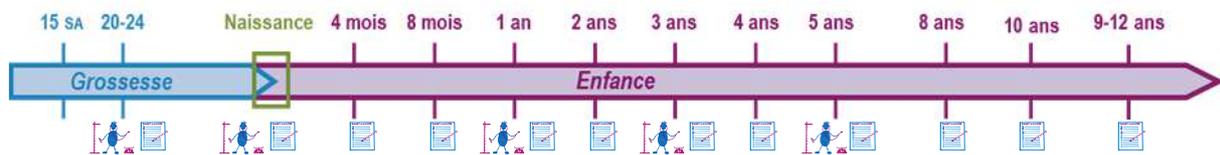
**Figure II.1 : Villes de recrutement des femmes enceintes dans l'étude EDEN.**

Au terme de ce recrutement, 2 002 femmes enceintes, soit 53% des femmes éligibles, ont accepté de participer à l'étude. Elles ont été suivies de la fin du premier trimestre de grossesse

à l'accouchement, puis 1 907 paires « mère-enfant » ont été suivies. Le père, s'il le souhaitait, pouvait également participer à l'étude.

### 3. Déroulement du suivi

Les données des paires « mère-enfant » ont été collectées à partir des dossiers obstétricaux et pédiatriques par des sages-femmes préalablement formées. Des questionnaires en face-à-face ou à remplir par les parents ont été complétés et des examens cliniques et des prélèvements biologiques ont été réalisés à différents temps du suivi (**Figure II.2**).

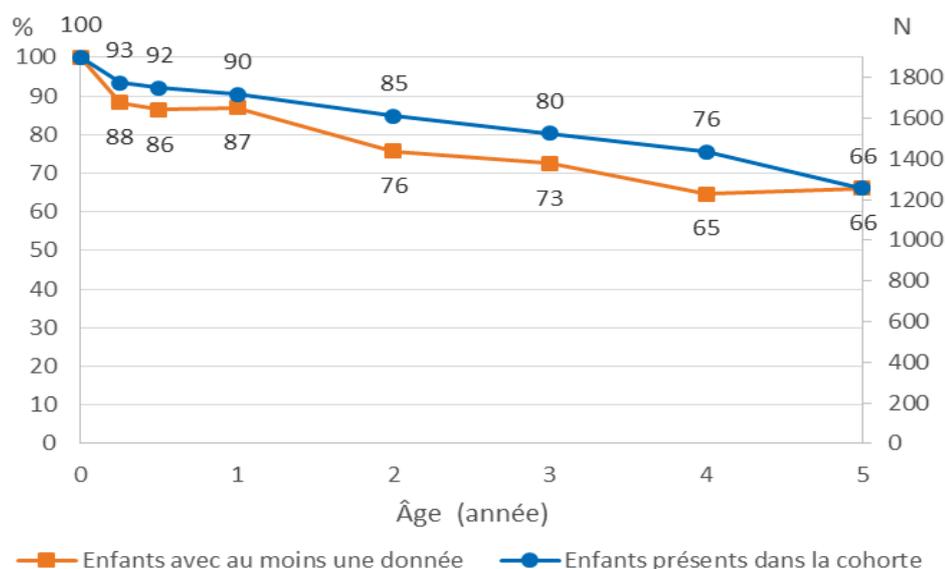


**Figure II.2 : Déroulement du recueil de données dans l'étude EDEN, de la grossesse (inclusion) à l'âge de 9-12 ans.**

Entre la 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> SA, les mères ont répondu à un questionnaire administré par une sage-femme, réalisé un examen clinique et des prélèvements biologiques. A la naissance, un questionnaire portant sur l'alimentation durant le dernier trimestre de grossesse a été administré à la mère. Un examen clinique du nouveau-né et de la mère ont été effectués. Des questionnaires parentaux ont été envoyés à 4 mois, 8 mois, 2 ans, 4 ans et 8 ans afin de récupérer un maximum d'informations sur la croissance des enfants, l'environnement familial ou encore les expositions alimentaires. Des examens cliniques, neuropsychologiques et moteurs ont été réalisés à 1 an, 3 ans et 5 ans.

### 4. Attrition

Sur les 2 002 femmes enceintes recrutées, 95 ont quitté l'étude pendant la grossesse, principalement pour des raisons de commodité. Parmi les 1 907 femmes restantes, 8 nouveau-nés n'avaient pas de poids de naissance enregistré. La **Figure II.3** représente le nombre d'enfants suivis chaque année jusqu'aux 5-6 ans de l'enfant.



**Figure II.3 : Enfants encore suivis dans la cohorte EDEN à chaque âge. Adapté de Heude et al., 2016.**

A 1 an, 90% des enfants sont encore suivis dans la cohorte EDEN et 87% continuent de répondre aux questionnaires. A 5 ans, tous les enfants encore suivis participent à l'enquête, ce qui représente 66% des enfants initialement inclus.

### 5. Description de la population

Environ 69% des femmes issues de la cohorte EDEN avaient entre 25 et 34 ans, 45% étaient primipares et 65% avaient une corpulence normale. En moyenne, elles accouchaient de nouveau-nés pesant 3 279g ( $\pm$  512g). Ces données sont similaires à celles des 15 400 mères incluses dans l'Enquête Nationale Périnatale 2003 (ENP, **Tableau II.1**, (Blondel et al., 2011; Heude et al., 2016)). En revanche, les femmes issues de la cohorte EDEN avaient plus souvent un niveau d'études supérieur au baccalauréat (bac) et elles étaient moins souvent fumeuses pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre que celles issues de l'ENP.

**Tableau II.1 : Caractéristiques des femmes incluses dans la cohorte EDEN et dans l'ENP 2003. Issu de Heude et al, 2016 et Blondel et al, 2011.**

	EDEN (2003-2006)		ENP 2003
	N	% (n) ou moy ± écart-type	
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
<b>Age à l'accouchement</b>	1 899		
<25 ans		15,7 (299)	18,8
25-34 ans		68,6 (1 302)	65,3
≥35 ans		15,7 (298)	15,9
<b>Niveau d'études, supérieur au bac</b>	1 884	53,6 (1 010)	42,6
<b>Primipare, oui</b>	1 896	44,5 (843)	43,7
<b>Tabac pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre, oui</b>	1 859	16,7 (310)	21,8
<b>IMC pré-gestationnel</b>	1 884		
Insuffisance pondérale		8,6 (161)	9,2
Corpulence normale		65,1 (1 227)	68,0
Surpoids		17,5 (330)	15,4
Obésité		8,8 (166)	7,4
<b>Caractéristiques du nouveau-né</b>			
<b>Sexe, garçons</b>	1 899	52,6 (998)	51,2
<b>Poids de naissance, g</b>	1 899	3 279 ± 512	3 231 ± 584
<b>Prématurité, oui</b>	1 899	5,6 (107)	6,3

Les codages de certaines variables de ce tableau ont été adaptés pour permettre les comparaisons avec l'ENP, et peuvent présenter des différences par rapport à ceux des analyses statistiques ultérieures.

## II. Données EDEN utilisées dans le cadre de ma thèse

### 1. Données anthropométriques

Lors de l'accouchement, le poids et la taille du nouveau-né ont été mesurés à l'aide d'une balance électronique et d'une toise en bois (Seca Ltd, Hambourg, Allemagne ; Testut, Béthune, France). Afin d'évaluer la perte de poids néonatale, le poids a ensuite été mesuré chaque jour pendant les 5 premiers jours.

A partir des données des carnets de santé, les mères ont reporté le poids et la taille des enfants dans les questionnaires envoyés à 4 mois, 8 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans (**Figure II.4**). Le but était d'obtenir une mesure par mois entre la naissance et 1 an, une mesure par trimestre entre 1 et 3 ans et une mesure par semestre après 3 ans.

### La croissance de votre enfant dans les 4 derniers mois (depuis l'âge de 9 mois)

Merci de reporter les mesures du poids, de la taille et du périmètre crânien de votre enfant qui ont été notées dans son carnet de santé dans les 4 derniers mois (si plus de 4 mesures ont été notées, choisir la première mesure de chaque mois)

<u>Mesure 1 :</u>	date (jj/mm/aa)	_ _   _ _   _ _
	poids (kg)	_ _ , _
	taille (cm)	_ _ , _
	périmètre crânien (cm)	_ _ , _
<u>Mesure 2 :</u>	date (jj/mm/aa)	_ _   _ _   _ _
	poids (kg)	_ _ , _
	taille (cm)	_ _ , _
	périmètre crânien (cm)	_ _ , _
<u>Mesure 3 :</u>	date (jj/mm/aa)	_ _   _ _   _ _
	poids (kg)	_ _ , _
	taille (cm)	_ _ , _
	périmètre crânien (cm)	_ _ , _
<u>Mesure 4 :</u>	date (jj/mm/aa)	_ _   _ _   _ _
	poids (kg)	_ _ , _
	taille (cm)	_ _ , _
	périmètre crânien (cm)	_ _ , _

**Figure II.4 : Extrait de l'auto-questionnaire envoyé à 4 mois.**

Des examens cliniques ont également été effectués à 1 an, 3 ans et 5 ans. A 1 an, la mère a été pesée seule et avec son enfant à l'aide d'une balance électronique (Terrailon SL 351) et le poids de l'enfant a été obtenu en soustrayant les deux mesures. La taille a été évaluée à l'aide d'une toise (NM Médical). A 3 et 5 ans, le poids et la taille des enfants ont été mesurés à l'aide d'une balance électronique et d'une toise (Seca Ltd, Hambourg, Allemagne). Les mesures ont été prises deux fois et la moyenne des deux a été considérée comme la valeur du poids ou de la taille à chaque âge.

Les données issues du carnet de santé, des auto-questionnaires et des examens cliniques entre la naissance et 5 ans ont permis de modéliser des courbes de croissance du poids et de la taille. Ces modélisations sont présentées dans la **Partie V de ce chapitre**. Le poids et la taille prédites, ainsi que l'IMC (poids prédits par la taille prédite au carré) et l'IP prédits, qui correspond au poids prédit par la taille prédite au cube, ont été calculés à différents âges. Le surpoids (obésité incluse) a été défini à 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans à l'aide de quatre variables binaires, en fonction des seuils internationaux de surpoids fixés par l'IOTF.

## 2. Données socioéconomiques

Lors de l'entretien entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> SA, le niveau d'études de la mère a été recueilli. Comme mentionné en introduction, il a été choisi comme proxy de la position socioéconomique, puisque celui-ci est l'indicateur le plus fortement et le plus souvent associé à la croissance et à l'adiposité de l'enfant (Jansen et al., 2009; McCrory et al., 2017; Shrewsbury et al., 2008). De plus, celui-ci est moins affecté par l'arrivée d'un nourrisson que le sont les revenus et la profession. Initialement codée en 10 catégories, cette variable a ensuite été codée en trois catégories, choisies de façon à avoir des effectifs relativement équilibrés : bas (inférieur au bac), intermédiaire (bac ou bac+2) et élevé (supérieur à bac+2).

## 3. Médiateurs candidats

### **Indice de masse corporel pré-gestationnel**

A l'inclusion, les mères ont reporté leur poids pré-gestationnel. Leur taille a été mesurée par des sages-femmes à l'aide d'une toise (Seca 206) pendant l'examen clinique réalisé entre la 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> SA. L'IMC pré-gestationnel a ainsi pu être calculé, et catégorisé selon les références de l'OMS : insuffisance pondérale ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), corpulence normale ( $\geq 18,5$  et  $<25 \text{ kg/m}^2$ ), surpoids ( $\geq 25$  et  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) et obésité ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (OMS, 2000).

## Tabac pendant la grossesse

Lors de la première visite entre la 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> SA, les sages-femmes ont recueilli auprès des femmes leur consommation journalière de cigarettes ainsi que leurs habitudes tabagiques pendant le premier trimestre de grossesse (**Figure II.5**). Elles ont également renseigné les habitudes tabagiques de la mère lors de la visite, c'est-à-dire au second trimestre de grossesse. Après l'accouchement, elles ont collecté des informations similaires relatives au troisième trimestre de grossesse.

MODE DE VIE	
<b>I. Tabagisme</b>	
Avez-vous fumé dans les 3 mois précédant votre grossesse :	<input type="checkbox"/> 0. non <input type="checkbox"/> 1. oui
si oui, combien de cigarettes par jour fumiez-vous ?	<input type="text"/> <input type="text"/>
Fumiez-vous au début du 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse ?	<input type="checkbox"/> 0. non <input type="checkbox"/> 1. oui
si oui, combien de cigarettes fumiez-vous par jour ?	<input type="text"/> <input type="text"/>
Actuellement, fumez-vous ?	<input type="checkbox"/> 0. non <input type="checkbox"/> 1. oui
si oui, combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	<input type="text"/> <input type="text"/>

**Figure II.5 : Extrait du questionnaire lors de la première visite entre la 24<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup>.**

Toutes les informations collectées concernant la consommation de tabac maternelle pendant la grossesse ont permis de créer une variable catégorisée comme suit : non fumeuses, fumeuses seulement pendant le premier trimestre de grossesse et fumeuses pendant la grossesse.

## Dépression pendant la grossesse

Les symptômes dépressifs pendant la grossesse ont été évalués à l'aide du questionnaire Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D) (Radloff, 1977). Celui-ci est composé de 20 questions, codées de 0 à 3 points (**Figure II.6**). Les réponses de chaque question ont été additionnées les unes aux autres pour créer un score de symptôme dépressif, de 0 à 60. Pour détecter les individus souffrant probablement d'une dépression, différents seuils, allant de 16 à

23, ont été proposés (Henry et al., 2018; Radloff, 1977; Vilagut et al., 2016). Pour dichotomiser notre variable, nous avons choisi le seuil à 23, proposé par Fuhrer et Rouillon (Fuhrer et al., 1989) et validé sur une population française. Ainsi, les femmes ayant un score supérieur à 23 ont été considérées comme ayant eu des symptômes dépressifs pendant leur grossesse.

### **Alimentation pendant la grossesse**

L'alimentation maternelle au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse a été collectée après l'accouchement, de manière rétrospective, lors du séjour en maternité, à l'aide d'un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire. Ce dernier avait été développé pour l'étude Fleurbaix Laventie Ville Santé II (**Figure II.7**). En 2009, après avoir testé la reproductibilité et la validité de ce questionnaire, Deschamps et al. ont validé son utilisation pour classer les individus selon leur alimentation sur une période d'un an (Deschamps et al., 2009). Ainsi, les 137 items qui composent ce questionnaire ont été synthétisés, par une analyse en composante principale (ACP), en deux profils alimentaires (Yuan et al., 2017). Le profil « Healthy » était caractérisé par une forte consommation de fruits, légumes, légumineuses, poissons et céréales complètes, et le profil « Western » par une forte consommation de type « snacking » et produits transformés, tels que gâteaux, charcuterie et plats préparés (ces deux profils représentant 17,6% de la variance expliquée). Des scores élevés sur un profil alimentaire donné indiquent une adhésion plus importante à ce profil (et inversement). Par construction, ces profils sont indépendants et chaque mère présente un score pour chacun des deux profils retenus.

**IV. Vos sentiments cette semaine**

Quels ont été vos sentiments et vos comportements **DURANT CETTE SEMAINE QUI VIENT DE S'ÉCOULER** ?  
 Les impressions suivantes peuvent être ressenties par la plupart des gens. Indiquez en cochant pour chaque phrase, avec quelle fréquence vous avez eu durant la semaine écoulée les sentiments ou les comportements présentés dans cette liste.

Durant cette semaine,

	1	2	3	4
	Jamais, très rarement (pendant moins d'1 jour)	Occasionnellement (pendant 1 à 2 jours)	Assez souvent (pendant 3 à 4 jours)	Fréquemment, tout le temps (pendant 5 à 7 jours)
1. J'ai été contrariée par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure II.6 : Extrait de l'auto-questionnaire lors de la première visite.

**A. Abats, charcuterie, œufs : au cours des 3 derniers mois DE VOTRE GROSSESSE,**  
**avec quelle fréquence avez-vous consommé ...?**

	1	2	3	4	5	6	7
	Jamais	Moins d'une fois par mois	Entre 1 et 3 fois par mois	Une fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine	Une fois par jour ou presque	Plusieurs fois par jour
1a. du foie (génisse, volailles, autres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1b. de la langue de bœuf, des tripes, du boudin, des andouillettes, des ris de veau, des rognons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure II.7 : Extrait de l'auto-questionnaire alimentaire.

#### 4. Variables d'ajustement

A l'inclusion, le centre de recrutement (Nancy / Poitiers) a été reporté. Lors de l'accouchement, les enquêteurs ont recueilli l'âge de la mère ainsi que le nombre de grossesses antérieures, d'accouchements et d'enfants nés vivants. Pour connaître la parité de la femme, c'est-à-dire le nombre d'enfants nés vivants, les nombres de grossesses, d'accouchements et d'enfants nés vivants ont été utilisés. Ainsi, la variable « primiparité », qui indique si l'enfant né est le premier enfant d'une femme, a pu être créée. Concernant l'enfant, l'âge gestationnel et le sexe ont été collectés. L'âge gestationnel a permis de différencier les enfants nés prématurés (<37SA) des autres, en créant la variable « prématurité ».

### III. Objectif et déroulement de l'étude Elfe

#### 1. Objectif général

L'étude Elfe (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) est la première cohorte nationale dédiée au suivi des enfants, de la naissance à l'âge adulte (<https://www.elfe-france.fr/>). Cette étude est menée conjointement par l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED) et l'INSERM, avec le soutien de l'Etablissement Français du Sang (EFS) et de différents ministères et institutions publiques.

Construite à la faveur d'une approche multidisciplinaire, son objectif est de mieux comprendre comment l'environnement, de la période intra-utérine à l'adolescence, l'entourage familial, le milieu scolaire ou les conditions de vie, affectent le développement, la santé et la socialisation de l'enfant. Elle a pour objectif de répondre à de nombreuses questions telles que :

- A quel âge faut-il diversifier l'alimentation ? Quelle influence cela a-t-il sur les préférences alimentaires et la santé ultérieure de l'enfant ?
- Quels facteurs familiaux, économiques et socioculturels conditionnent la réussite tout au long de la scolarité ?

- Les enfants d’aujourd’hui grandissent-ils au même rythme que ceux d’hier ?

Elle a été approuvée par le Conseil National de l’Information Statistique (CNIS), le Comité pour la Protection des Personnes dans la recherche biomédicale pour les prélèvements biologiques et les examens de santé (CPP), le Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la CNIL. Les consentements écrits des mères et des pères ont été obtenus à l’inclusion dans l’étude.

## 2. Recrutement

En 2011, la cohorte Elfe a été constituée lors de quatre périodes de sélection, choisies de façon à représenter chaque saison de l’année (**Figure II.8**). Sur les 542 maternités métropolitaines, 345 ont été tirées aléatoirement en tenant compte de leur activité.

	January	February	March	April
M	3 10 17 24 31	7 14 21 28	7 14 21 28	4 11 18 25
T	4 11 18 25	1 8 15 22	1 8 15 22 29	5 12 19 26
W	5 12 19 26	2 9 16 23	2 9 16 23 30	6 13 20 27
T	6 13 20 27	3 10 17 24	3 10 17 24 31	7 14 21 28
F	7 14 21 28	4 11 18 25	4 11 18 25	1 8 15 22 29
S	1 8 15 22 29	5 12 19 26	5 12 19 26	2 9 16 23 30
S	2 9 16 23 30	6 13 20 27	6 13 20 27	3 10 17 24 1
	May	June	July	August
M	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
T	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
W	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24 31
T	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25 1
F	6 13 20 27	3 10 17 24 1	8 15 22 29	5 12 19 26 2
S	7 14 21 28	4 11 18 25 2	9 16 23 30	6 13 20 27 3
S	8 15 22 29	5 12 19 26 3	10 17 24 31	7 14 21 28 4
	September	October	November	December
M	5 12 19 26 3	10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
T	6 13 20 27 4	11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
W	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
T	8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24 1	8 15 22 29
F	9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25 2	9 16 23 30
S	10 17 24 1	8 15 22 29	5 12 19 26 3	10 17 24 31



**Figure II.8 : Périodes et centres d’inclusions des familles dans l’étude Elfe.**

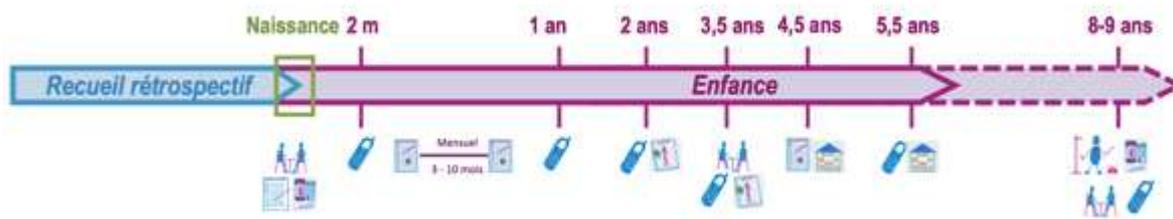
Ainsi, toutes les femmes ayant accouché lors d’une vague de sélection, dans une de ces 345 maternités, dont l’enfant correspondait aux critères d’inclusion, se voyaient proposer l’étude. Les différents critères d’inclusion étaient : enfant né à partir de 33 semaines d’aménorrhée, non

décédé, non né sous X, né au plus d'une grossesse gémellaire, né d'une mère majeure qui comprenait le français (l'anglais, l'arabe ou le turc) et ayant donné son consentement.

Au terme des quatre vagues de recrutement, 18 329 familles ont accepté de participer, soit un taux d'acceptation de 49%. Les parents et les enfants vont ainsi être suivis jusqu'au vingtième anniversaire des enfants Elfe au travers de nombreux entretiens, questionnaires ou prélèvements biologiques. En complément des informations recueillies, les traitements, hospitalisations et soins reçus par les mères pendant la grossesse, ainsi que la consommation de soins de l'enfant seront collectées grâce aux données du Sniiram si les familles ont donné leur consentement à la maternité.

### 3. Déroulement du suivi

A la naissance, des enquêteurs (sages-femmes, infirmières ou puéricultrices) ont réalisé un entretien en face à face avec la mère, reporté les données du dossier médical et effectué des prélèvements biologiques en salle d'accouchement et en suites de couches (**Figure II.9**).

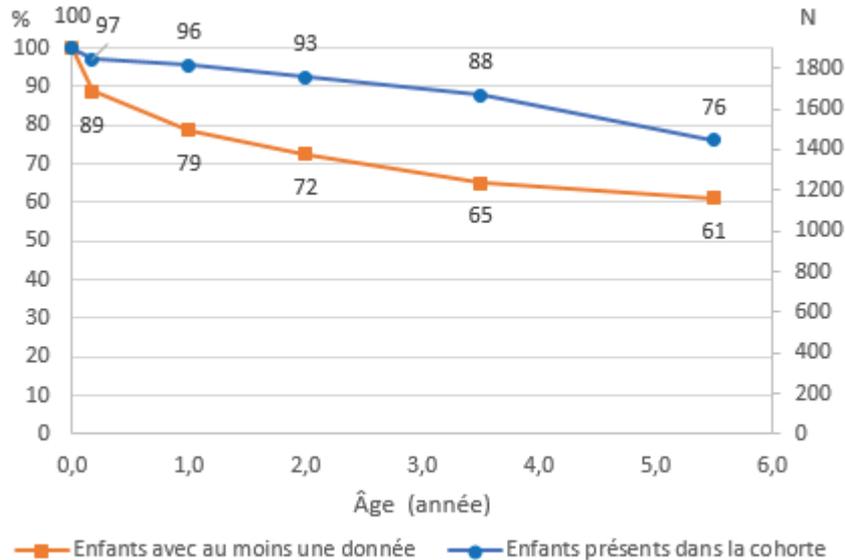


**Figure II.9 : Déroulement du recueil de données dans l'étude Elfe, de l'accouchement (inclusion) à l'âge de 8-9 ans.**

A la naissance, un examen clinique du nouveau-né et un entretien avec la mère ont été réalisés. A 2 mois, une enquête téléphonique a été réalisée afin de recueillir des informations concernant l'environnement social et l'alimentation de l'enfant. Entre 3 et 10 mois, des questionnaires postaux portant sur l'alimentation des nourrissons ont été envoyés mensuellement. Des

enquêtes téléphoniques ont également été réalisées à 1 an et 2 ans afin de recueillir les données de croissance de l'enfant.

#### 4. Attrition



**Figure II.10 : Enfants encore suivis dans la cohorte Elfe à chaque âge.**

A 1 an, 96% des enfants sont encore suivis et 79% continuent de répondre aux questionnaires.

Au fil des années, ces pourcentages diminuent : à 5,5 ans, 76% des enfants sont encore suivis et 61% continuent de participer (**Figure II.10**).

#### 5. Description de la population

Environ 61% des femmes, issues de la cohorte Elfe, avaient entre 25 et 34 ans, 45% étaient primipares et 16% fumaient pendant le troisième trimestre de grossesse (**Tableau II.2**). En moyenne, elles accouchaient de nouveau-nés pesant 3 309g ( $\pm$  497g). Ces données sont similaires à celles des 15 187 mères incluses dans l'ENP 2010 (Blondel et al., 2011). En revanche, 59% des femmes issues de la cohorte Elfe avaient un niveau d'études supérieur au bac contre seulement 52%, pour celles issues de l'ENP 2010.

**Tableau II.2 : Caractéristiques des femmes incluses dans la cohorte Elfe et dans l'ENP 2010.**

	Elfe 2011		ENP 2010
	N	% (n) ou moy ± écart-type	
<b>Caractéristiques maternelles</b>			
<b>Age à l'accouchement</b>	18 133		
<25 ans		13,1 (2 383)	17,0
25-34 ans		61,1 (11 080)	63,9
≥35 ans		25,8 (4 670)	19,2
<b>Niveau d'études, supérieur au bac</b>	16 420	58,6 (9 617)	51,8
<b>Primipare, oui</b>	18 128	44,7 (8 094)	43,4
<b>Tabac pendant le 3ème trimestre, oui</b>	17 890	16,2 (2 907)	17,1
<b>IMC pré-gestationnel</b>	17 902		
Insuffisance pondérale		7,9 (1 407)	8,3
Corpulence normale		64,6 (11 566)	64,6
Surpoids		17,5 (3 132)	17,3
Obésité		10,0 (1 797)	9,9
<b>Caractéristiques du nouveau-né</b>			
<b>Sexe, garçons</b>	18 232	51,4 (9 372)	52,3
<b>Poids de naissance, g</b>	17 809	3 309 ± 497	3 254 ± 568
<b>Prématurité, oui</b>	17 938	5,5 (987)	7,4

Les codages de certaines variables de ce tableau ont été adaptés pour permettre les comparaisons avec l'ENP, et peuvent présenter des différences par rapport à ceux des analyses statistiques ultérieures.

## IV. Données Elfe utilisées dans le cadre de ma thèse

### 1. Données anthropométriques

A la naissance, le poids et la taille des enfants ont été mesurés par des sages-femmes. L'équipe a préalablement calculé les z-scores de poids et taille de naissance selon les références AUDIPOG, celles-ci sont développées dans la **Partie V de ce chapitre**. Dans les questionnaires envoyés à 2 mois, 1 an et 2 ans, les mères ont été invitées à reporter les données de poids et tailles, issues des carnets de santé de leur enfant. Ainsi, les enquêteurs ont pu recueillir les données anthropométriques des enfants à 4 mois, 9 mois, et aux alentours de 12 et 18 mois. A partir de ces données, l'équipe a réalisé les modélisations de la croissance du poids et de la taille des enfants entre la naissance et 2 ans, en utilisant le modèle de Jenss, dans des travaux précédents. La dérivée de cette équation a été calculée pour obtenir la vitesse de croissance du poids à 3 mois. Ces points méthodologiques sont développés dans la **Partie V de ce chapitre**.

## 2. Données socioéconomiques

Le plus haut niveau d'études atteint par les mères a été recueilli à 2 mois et 1 an. A partir de ces informations, des chercheurs de l'INED ont construit une variable en 5 catégories. Lorsque le niveau d'études différait à 2 mois et 1 an, c'est le plus haut niveau déclaré qui était choisi. Cette variable a été catégorisée en trois groupes, qui correspondent à celles utilisées dans la cohorte EDEN : bas (inférieur au bac), intermédiaire (bac ou bac+2) et élevé (supérieur au bac).

## 3. Médiateurs candidats

### **Indice de masse corporel pré-gestationnel**

Lors de l'entretien en face-à-face à la maternité, les mères ont été invitées à déclarer leurs poids avant leur grossesse ainsi que leur taille. L'IMC pré-gestationnel a ainsi pu être calculé, et catégorisé selon les références de l'OMS : insuffisance pondérale ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), corpulence normale ( $\geq 18,5$  et  $<25 \text{ kg/m}^2$ ), surpoids ( $\geq 25$  et  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) et obésité ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (OMS, 2000).

### **Tabac pendant la grossesse**

Lors de ce même entretien, la mère a été interrogée sur sa consommation de tabac pendant les deux premiers trimestres de grossesses. Une question spécifique a été posée concernant sa consommation de tabac et le nombre de cigarettes fumées pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Malgré un questionnaire détaillé (**Figure II.11**), nous avons dû catégoriser la variable tabac de façon binaire (a fumé pendant la grossesse oui/non), en raison d'un manque d'effectif dans la catégorie « a fumé pendant le 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> trimestre ».

**TABAG**  
**Pendant votre grossesse, fumiez-vous ne serait-ce que de temps en temps ?**  
 0 Non  
 1 Oui  
 9 Ne sait pas

Si TABAG=1  
**TABA3G**  
**Était-ce le cas également pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse ?**  
 0 Non  
 1 Oui  
 9 Non renseigné

Si TABA3G=1  
**NBCIG3G**  
**Quelle quantité en moyenne ?**

**Figure II.11 : Extrait de l'entretien en face à face à la maternité.**

### **Durée d'allaitement prédominant**

A l'aide de questionnaires complétés à la maternité, à 2 mois, à 1 et 2 ans ainsi que d'autres remplis tous les mois entre 3 et 10 mois (**Figure II.12**), une variable concernant l'alimentation lactée du nourrisson a pu être créée. Dans chaque questionnaire, la mère a été interrogée sur la consommation de lait maternel, de préparations infantiles ou des deux par le nourrisson. Si elle arrêta de nourrir son enfant au lait maternel, elle devait indiquer la date d'arrêt. Toutes ces informations ont été mobilisées dans de précédents travaux de l'équipe pour créer une variable sur la durée d'allaitement prédominant (durée d'allaitement au cours de laquelle le seul lait reçu par l'enfant est du lait maternel (Sandra Wagner et al., 2015)). En présence de données manquantes, les données ont été imputées de la façon suivante : lorsque l'enfant était allaité au mois X mais n'était plus allaité au mois Y, la durée médiane de l'allaitement (toutes définitions confondues) des enfants allaités au mois X et non allaités au mois Y, selon le type d'allaitement au mois X, a été attribué à l'enfant. Par exemple, si l'enfant recevait un allaitement mixte au mois X, nous lui avons attribuée la durée médiane d'allaitement des enfants recevant un allaitement mixte au mois X et qui n'étaient plus allaités au mois Y. La variable durée

d'allaitement prédominant construite a été catégorisée comme suit : 0, ]0 ; 2 mois[ et  $\geq$  2 mois.

1. Indiquez la consommation de lait de votre bébé lors d'une journée type vers chacun des âges suivants :				
	à 3 mois	à 4 mois	à 5 mois	à 6 mois
<b>Si vous allaitez votre enfant,</b> nombre de repas par 24h	NTET3M □ □ /24h	NTET4M □ □ /24h	NTET5M □ □ /24h	NTET6M □ □ /24h
<b>Si vous donnez du lait infantile,</b> • nombre de biberons par 24h :	NBIB3M □ □ /24h	NBIB4M □ □ /24h	NBIB5M □ □ /24h	NBIB6M □ □ /24h
• quantité habituelle préparée pour un biberon :	QBIB3M □ □ □ ml	QBIB4M □ □ □ ml	QBIB5M □ □ □ ml	QBIB6M □ □ □ ml

Figure II.12 : Extrait du questionnaire alimentaire du nourrisson.

#### 4. Variables d'ajustement

A la maternité, l'âge, la taille, le pays de naissance ainsi que la parité de la mère ont été recueillis. Le pays de naissance a été utilisé en deux catégories : « France : oui/non » et la parité de la femme a servi à déterminer si celle-ci était primipare. A la naissance, le sexe et l'âge gestationnel de l'enfant ont été recueillis. L'âge gestationnel a permis de différencier les enfants nés prématurés (<37SA) des autres, en créant la variable « prématurité ».

#### 5. Récapitulatif des cohortes EDEN et Elfe

Le **Tableau II.3** récapitule les informations importantes concernant les cohortes EDEN et Elfe et les variables nécessaires à la réalisation de cette thèse.

**Tableau II.3 : Récapitulatif des caractéristiques et données mobilisées dans les cohortes EDEN et Elfe**

	<b>EDEN</b>	<b>Elfe</b>
Années de recrutement	2003-2006	2011
Représentativité	Régional	National
Effectifs	2 002	18 329
Période de recrutement	Grossesse	Accouchement
Position socioéconomique	Niveau d'études maternel	Niveau d'études maternel
Croissance prénatale	Z-scores de poids et taille de naissance	Z-scores de poids et taille de naissance
Croissance postnatale	Poids, taille, IMC, IP*, surpoids entre la naissance et 5 ans	Poids, taille, IMC entre la naissance et 2 ans Vitesse de croissance du poids à 3 mois
Médiateurs candidats	IMC pré-gestationnel, tabac (3 catégories), dépression et alimentation pendant la grossesse	IMC pré-gestationnel, tabac pendant la grossesse (2 catégories) et durée d'allaitement
Chapitres concernés	III et V	IV, VI, VII

\*IP : index pondéral

## V. Analyses statistiques

### 1. Z-scores de poids et taille à la naissance

Comme mentionné en introduction, il est important de prendre en compte le sexe et l'âge gestationnel du bébé lorsqu'on considère le poids de naissance. C'est pourquoi les z-scores ont été recommandés par l'OMS pour comparer les données biométriques d'une population à une référence (OMS, 1995). Ils ont l'avantage de permettre la comparaison d'une population à une référence mais aussi la comparaison de plusieurs populations entre elles. Ils sont également faciles à calculer.

L'association AUDIPOG a proposé des équations validées permettant de calculer les z-scores de poids ou taille de naissance d'un nourrisson en fonction de son âge gestationnel et de son

sexe, qui sont deux facteurs très associés à la croissance (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008). Par exemple, pour les filles, la formule pour calculer le z-score de poids est la suivante :

$$\text{Z-score du poids} = \frac{\log(P0) - PP}{ECT}$$

Avec P0 : poids de naissance, PP : poids prédit, ECT : écart-type, AG : âge gestationnel

$$PP = 10,57756060268 - 0,60716320319 * AG + 0,024851303008 * AG^2 - 0,00028027298 * AG^3$$

$$ECT = -4,13667133974 + 0,382827233935 * AG - 0,01101958925 * AG^2 + 0,000102753287 * AG^3$$

Les équations pour les garçons et celles pour la taille de naissance sont présentées en **Annexe 1**. D'autres méthodes sont également disponibles, par exemple l'équipe EPOPé (CRESS) a proposé des équations non ajustées et ajustées sur le sexe, la taille, le poids et la parité maternelle (Ego et al., 2016).

## 2. Modélisation de la croissance

Les données de poids et de taille ont été exploitées pour modéliser la croissance du poids et de la taille entre la naissance et 5 dans la cohorte EDEN et entre la naissance et 2 ans dans la cohorte Elfe. Ces travaux, qui ont été réalisés précédemment par l'équipe et que je décris brièvement ci-dessous, permettent de caractériser la croissance de chaque enfant par une équation mathématique pour faciliter son étude. L'utilisation d'un modèle non linéaire mixte a ainsi permis de prédire la croissance du poids et de la taille de chaque individu en prenant en compte toutes leurs données de poids et de taille disponibles (Botton et al., 2014; Carles et al., 2016), chez les enfants ayant au moins deux mesures de poids (poids de naissance exclu) et deux mesures de taille. Au total, nous étions capables de prédire le poids et la taille entre la

naissance et 5 ans, pour 1764 enfants dans la cohorte EDEN. En moyenne, 18 mesures étaient disponibles pour modéliser le poids et 19 pour la taille (Carles et al., 2016). Dans la cohorte Elfe, il a été possible de prédire la croissance du poids et de la taille entre la naissance et 2 ans pour 15 231 et 15 732 enfants, respectivement, avec en moyenne 5 mesures par enfant.

Le modèle qui a été utilisé est le modèle de Jenss (Botton et al., 2008) :

$$y_{ij} = a_i + b_i \times t_{ij} - e^{c_i + d_i \times t_{ij}} \quad [1]$$

avec  $i$  : individu,  $j$  : observation

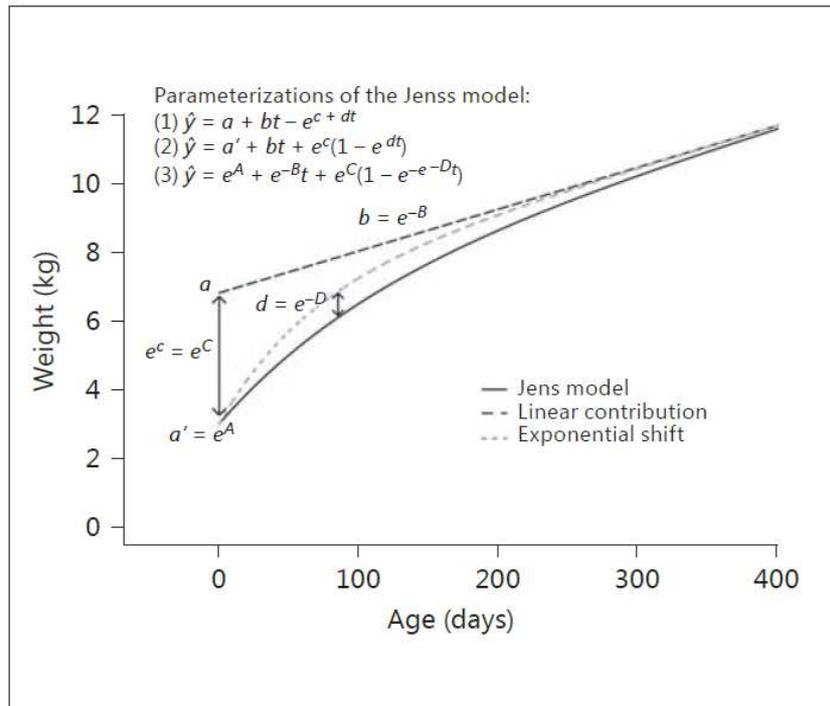
$y_{ij}$  : le poids (en kg) ou la taille (en cm) de l'individu  $i$  à l'observation  $j$

$t_{ij}$  : temps en jour de l'observation  $j$  de l'individu  $i$

$a_i, b_i, c_i$  et  $d_i$  : coefficients du modèle pour l'individu  $i$

La partie exponentielle de cette équation [1] permet de modéliser la période de croissance très rapide entre la naissance et 2 ans alors que la partie  $a_i + b_i \times t_{ij}$  décrit plus spécifiquement la croissance linéaire de 2 à 5 ans (**Figure II.13**).

Ce modèle suppose une trajectoire strictement monotone, et ne peut donc pas prendre en compte la perte de poids néonatale qui est observée pour la majorité des nouveau-nés. Pour cette raison, le poids de naissance n'a pas été inclus dans les modélisations, mais a été remplacé par le poids le plus faible dans les 4 premiers jours de vie.



**Figure II.13 : Caractéristiques du modèle de Jenss et interprétation des coefficients. La paramétrisation (1) est la paramétrisation historique. Les paramétrisations (2) et (3) correspondent à des variantes utilisées pour des raisons computationnelles. Issu de Botton et al., 2014.**

Les paramètres de ce modèle ont été estimés séparément chez les filles et les garçons pour le poids et la taille. Ces derniers ont permis de calculer le poids et la taille prédits à différents temps. Ces modélisations ont été utilisées dans les **Chapitres III, IV, V et VII** de cette thèse.

Ces modèles permettent également d'estimer des vitesses de croissance dites « instantannées ».

Pour obtenir celle du poids, l'équation de Jenss a été dérivée comme suit :

$$y_{ij} = b_i - d_i e^{c_i + d_i \times t_{ij}} \quad [2]$$

avec  $i$  : individu,  $j$  : observation

$y_{ij}$  : le poids (en kg) ou la taille (en cm) de l'individu  $i$  à l'observation  $j$

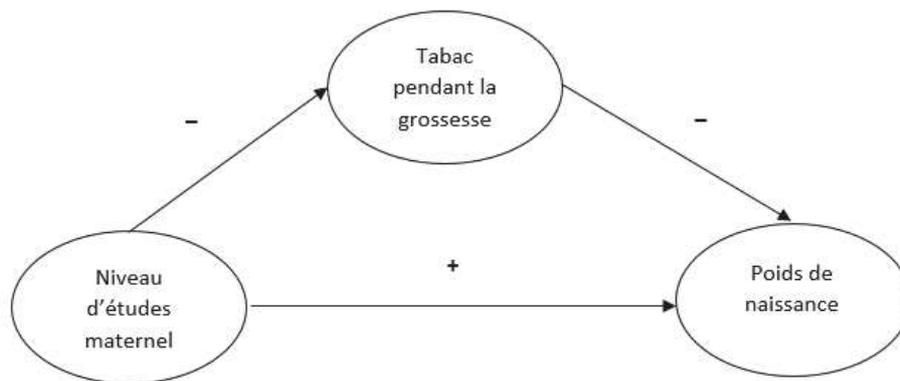
$t_{ij}$  : temps en jour de l'observation  $j$  de l'individu  $i$

$b_i, c_i$  et  $d_i$  : coefficients du modèle pour l'individu  $i$

Les paramètres estimés à partir de l'équation [1] ont notamment permis de calculer la vitesse de croissance du poids à 3 mois selon l'équation [2] que nous utiliserons dans le **Chapitre VII**.

### 3. Méthodes d'analyse de médiation

La recherche en épidémiologie vise à comprendre les associations observées entre différents facteurs et en particulier, à identifier les facteurs responsables des inégalités sociales de santé. Prenons un exemple : on sait que le niveau d'études maternel est positivement lié au poids de naissance et inversement à la consommation de tabac pendant la grossesse, qui est elle-même associée négativement au poids de naissance (**Figure II.14**).



**Figure II.14 : Associations entre le niveau d'études maternel, le tabac pendant la grossesse et le poids de naissance.**

La question qui se pose alors est « par quels facteurs le niveau d'études maternel influence le poids de naissance ? ». Comme il est plus simple d'agir sur des comportements que sur le niveau d'études, cette compréhension est nécessaire pour permettre de préciser le contenu des programmes de prévention et la promotion de comportements de santé, dans un but d'amélioration de la santé de la population. Pour cela, il faudrait réussir à décomposer les effets du niveau d'études maternel et du tabac sur le poids de naissance et les quantifier. Ces relations, difficilement appréhendables avec les méthodes statistiques usuelles, ont poussé les scientifiques à développer de nouvelles méthodes d'analyse de médiation. Il existe ainsi deux grandes familles : les méthodes dites traditionnelles et les méthodes contrefactuelles. Parmi les

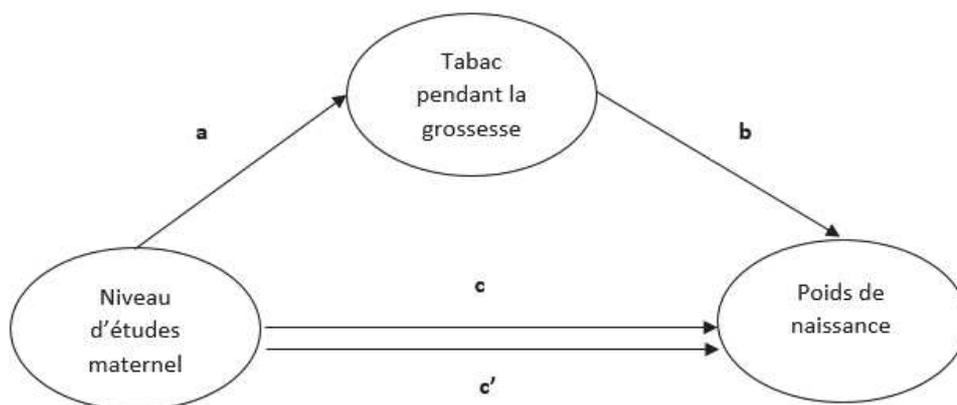
méthodes traditionnelles, on trouve celle de Baron et Kenny, proposé en 1986, qui est une des méthodes de médiation les plus utilisées (Baron et al., 1986).

### Approche traditionnelle

Pour tester et quantifier la médiation, Baron et Kenny proposent d'estimer successivement les trois régressions suivantes (Baron et al., 1986):

- la régression du médiateur sur l'exposition (ici, tabac sur le niveau d'études),
- la régression de la variable dépendante sur l'exposition (ici, poids de naissance sur le niveau d'études),
- et la régression de la variable dépendante sur le médiateur ajustée sur l'exposition (ici, poids de naissance sur le tabac, ajusté sur le niveau d'études).

Chacune de ces trois régressions permet d'identifier un ou deux des paramètres suivants : a, b, c et c' (**Figure II.15**).



**Figure II.15 : Associations entre le niveau d'études maternel, le tabac pendant la grossesse et le poids de naissance. Paramètres identifiés par la méthode de Baron & Kenny.**

Les coefficients **a** et **b** représentent l'effet de l'exposition sur le médiateur et du médiateur sur la variable dépendante, respectivement. Le coefficient **c** estime l'effet total de l'exposition sur

la variable dépendante, alors que l'effet  $c'$  estime l'effet direct de l'exposition sur la variable dépendante (ne passant pas par le médiateur). L'effet indirect passant par le médiateur est calculé en multipliant les termes  $a$  et  $b$ . La significativité de celui-ci est testé à l'aide de la méthode de Sobel (Sobel, 1982), qui consiste à diviser le produit par son écart-type et à comparer le résultat à la distribution normale. Une autre méthode d'estimation de l'effet indirect est également proposée dans l'**Encadré 1**.

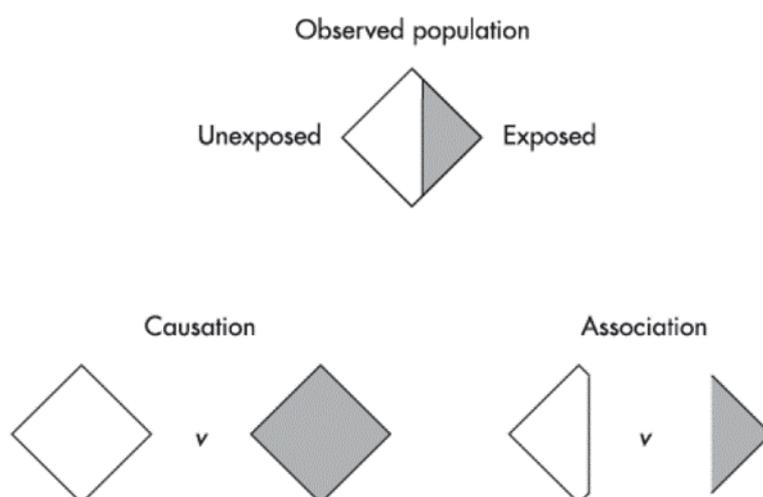
#### **Encadré 1 : Méthode de la différence de coefficients**

Il est également possible d'approcher l'effet indirect en calculant la différence entre les coefficients  $c$  et  $c'$ . La significativité de celui-ci est testée en divisant la différence par son écart-type et en comparant le résultat à la distribution normale. Mackinnon et al. ont montré une équivalence algébrique entre l'approche par la différence ou par le produit sous l'hypothèse des moindres carrés et du maximum de vraisemblance (Mackinnon et al., 1995).

La méthode de Baron et Kenny repose sur plusieurs hypothèses (Baron et al., 1986). Tout d'abord, l'exposition doit être associée au médiateur et à la variable dépendante. Le médiateur doit être associé à la variable dépendante. De plus, le coefficient de l'exposition doit être plus petit dans la troisième équation par rapport à la seconde. Cette méthode ne suppose aucune erreur de mesure pour le médiateur et la variable dépendante ne doit pas être une cause du médiateur.

Bien que facile d'implémentation et largement utilisée, cette méthode est réputée peu puissante (Baron et al., 1986). Elle est applicable seulement aux modèles linéaires sans interaction et ne permet pas d'étudier des variables dépendantes ou des médiateurs catégoriels. De plus, elle ne permet pas de mettre en évidence des relations causales. En effet, lorsqu'on collecte des données au sein d'une population, une partie de celle-ci sera exposée et l'autre non. Ces données

nous permettent de mettre en évidence des différences de risques entre deux populations différentes, c'est ce qu'on appelle une association (**Figure II.16**). Pour parler de relations causales, il faudrait étudier la différence de risque dans un même échantillon sous deux valeurs d'exposition, l'exposition réellement observée et l'exposition contrefactuelle (non observée) (Hernan, 2004).

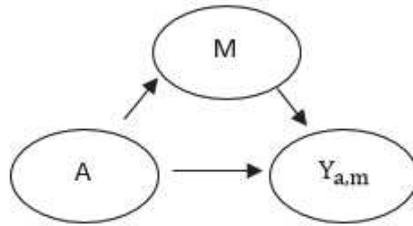


**Figure II.16 : Définition d'un effet causal et d'une association dans une population observée. Issu de Hernan et al, 2004.**

Il est toutefois possible de se placer dans le cadre contrefactuel à condition d'utiliser des méthodes statistiques appropriées. Des relations causales peuvent être mises en évidence à partir de données observationnelles.

### Principes de l'approche contrefactuelle

Pearl et al. ont proposé une approche de médiation dans le cadre contrefactuel (J. Pearl, 2001; J. Pearl, 2009). Prenons les notations contrefactuelles suivantes : **A** l'exposition observée, **M** le médiateur, **C** les facteurs de confusion et **Y** la variable dépendante. Pour chaque sujet, on définit la variable dépendante contrefactuelle  $Y_{a,m}$  qu'on observe si le sujet a une exposition **A** et un médiateur **M** fixés aux valeurs **a** et **m**, respectivement. La variable  $Y_{a,m}$  correspond à ce qui aurait pu arriver sous différents scénari (**Figure II.17**).



**Figure II.17 : Associations selon les notations contrefactuelles.**

De même, la variable contrefactuelle  $M_a$  correspond à la valeur du médiateur si on assigne la valeur  $a$  à l'exposition. Ainsi,  $Y_{a^*, M_a}$  représente la variable dépendante  $Y$  qu'on aurait observée si l'exposition  $A$  avait été fixée à  $a^*$  et  $M$  à la valeur prise lorsque  $A$  vaut  $a$ .

Ces notations contrefactuelles permettent de différencier trois types d'effets : les effets contrôlés directs, les effets naturels directs et indirects et les effets stochastiques directs et indirects (Rudolph et al., 2019).

- Les **effets contrôlés directs**, définis statistiquement par  $E(Y_{a,m}) - E(Y_{a^*,m})$ , correspondent à la différence de  $Y$  lorsqu'on change la valeur de  $A$  de  $a$  à  $a^*$  en assignant la valeur  $m$  au médiateur. *Dans notre exemple, illustré dans l'Encadré 2, ce serait la différence de poids de naissance lorsque le niveau d'études change (ex : de bas à intermédiaire) mais que la valeur du tabac est fixée.*
- Les **effets naturels directs**, définis statistiquement par  $E(Y_{a, M_a^*}) - E(Y_{a^*, M_a^*})$ , représentent la différence de  $Y$  lorsqu'on change la valeur de  $A$  de  $a$  à  $a^*$  en assignant à  $M$  la valeur qu'il a lorsque  $A$  vaut  $a^*$ . *Dans notre exemple, cela correspond à la différence de poids de naissance lorsque le niveau d'études change, par exemple de bas à intermédiaire, et que le tabac a la valeur moyenne observée chez les femmes de niveau intermédiaire (Encadré 2).* Les **effets naturels indirects**, définis statistiquement par  $E(Y_{a, M_a}) - E(Y_{a, M_a^*})$ , correspondent à la différence de  $Y$  lorsqu'on laisse  $A$  inchangé et qu'on change la valeur que prend  $M$  lorsque  $A$  vaut  $a$  à la valeur qu'il prend lorsque

**A** vaut **a\***. Soit la différence de poids de naissance lorsque le niveau d'études est inchangé, par exemple de bas à bas, mais que le tabac a la valeur moyenne observée chez les femmes de niveau d'études intermédiaire (**Encadré 2**). L'**effet total** est considéré comme étant la somme des effets directs et indirects, il représente la différence de **Y** lorsqu'on change la valeur de **A** de **a** à **a\***. Soit la différence de poids de naissance lorsque le niveau d'études change, par exemple de bas à intermédiaire.

- Les **effets naturels stochastiques directs et indirects** sont bien plus compliqués et peu utilisés en épidémiologie. Ils ne seront donc pas abordés dans cette thèse.

Les effets contrôlés directs permettent d'approcher ce qui peut se passer si on agit sur le médiateur **M**, alors que les effets naturels directs et indirects permettent d'approcher ce qui peut se passer si on agit sur l'exposition **A** (sans toucher au médiateur). Cependant, en l'absence d'interaction entre l'exposition et le médiateur sur la variable dépendante, l'effet contrôlé direct et l'effet naturel direct sont équivalents (Rudolph et al., 2019).

**Encadré 2 : Schématisation des effets contrôlés directs, naturels directs et naturels indirects.**

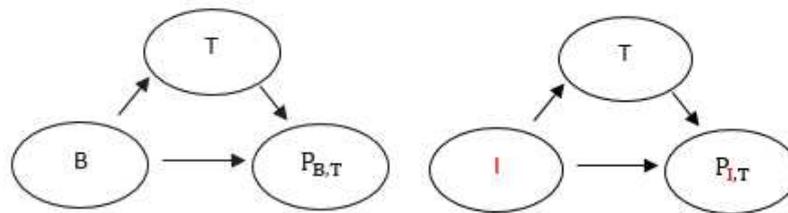
**Notations :**

B : niveau d'études bas, I : niveau d'études intermédiaire

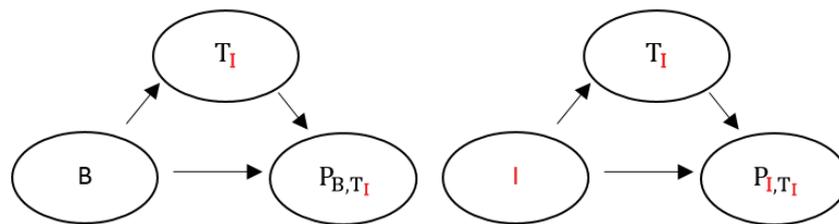
T : tabac,  $T_B/T_I$  : tabac chez les femmes de niveau bas/ intermédiaire

P : Poids

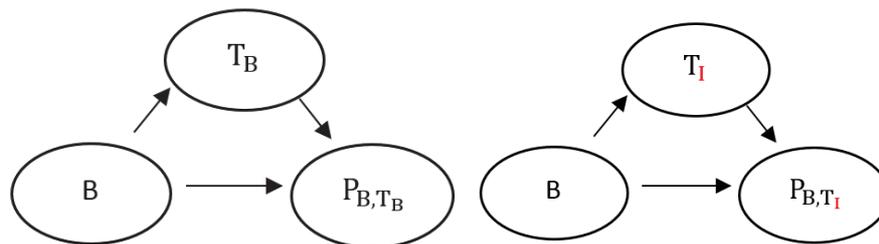
**Effet contrôlé direct =  $P_{B,T} - P_{I,T}$**



**Effet naturel direct =  $P_{B,T_I} - P_{I,T_I}$**



**Effet naturel indirect =  $P_{B,T_B} - P_{B,T_I}$**



Différentes méthodes de médiation contrefactuelle existent (Imai et al., 2010; Tchetgen Tchetgen, 2013; VanderWeele, 2009; Vansteelandt et al., 2017). Dans cette thèse nous avons

choisi d'utiliser la méthode Lange et al. (Lange et al., 2013; Lange et al., 2012), qui permet d'estimer les effets naturels directs et indirects, à partir de modèles marginaux structuraux.

### **Méthode de Lange et al.**

Pour une variable dépendante quantitative, le modèle peut s'écrire sous la forme suivante :

$$E(Y_{a, M_{a^*}}) = c_0 + c_1 a + c_2 a^*$$

Sachant que l'effet naturel direct est défini par l'expression  $E(Y_{a, M_{a^*}}) - E(Y_{a^*, M_{a^*}})$ , on montre que l'effet naturel direct est égal à  $c_1(a - a^*)$ . De la même façon,  $c_2(a - a^*)$  représente l'effet naturel indirect. La somme des deux est égale à l'effet total.

Pour estimer ces effets, il faut procéder en plusieurs étapes :

- Estimer le modèle de l'exposition sur les facteurs de confusion sur la base initiale.
- Estimer le modèle du médiateur sur l'exposition et les facteurs de confusion sur la base initiale.
- Tester l'indépendance des médiateurs entre eux.
- Construire une nouvelle base de données en répétant les informations de l'individu et en incluant des variables d'expositions auxiliaires. Si la variable d'exposition a 3 catégories (niveau d'études : bas, intermédiaire, haut), 2 nouvelles lignes par individu sont ajoutées : ses informations sont répétées à l'identique 2 fois (celles du médiateur et des variables d'ajustement) et une nouvelle variable d'exposition est incluse où chaque individu est exposé à chacune des trois catégories. Cette étape est illustrée dans la

**Figure II.18 : Création d'une nouvelle base de données.**

Initiale				
n_ident	zp_aud	c24_dipl3_m	tabac_3cl	
1001	-1.863203535	Intermediate	2	
1002	0.787126157	High	0	
1003	0.167778892	Intermediate	0	

Nouvelle				
n_ident	zp_aud	c24_dipl3_m	educ1	tabac_3cl
1001	-1.863203535	Intermediate	Low	2
1001	-1.863203535	Intermediate	High	2
1001	-1.863203535	Intermediate	Intermediate	2
1002	0.787126157	High	Low	0
1002	0.787126157	High	High	0
1002	0.787126157	High	Intermediate	0

Figure II.18 : Création d'une nouvelle base de données.

- Calculer les poids directs, indirects et finaux pour chaque médiateur. Multiplier les poids finaux de chaque médiateur entre eux s'il y en a plusieurs.
- Estimer le modèle de la variable dépendante en fonction des variables d'exposition et des poids finaux calculés.

Si on souhaite calculer les effets conditionnels, il n'est pas nécessaire d'effectuer la première étape et il faut ajuster le dernier modèle sur les variables de confusion. Pour cette thèse, nous avons calculé les effets conditionnels et nous avons illustré les différentes étapes de cette méthode dans un script R présenté en **Annexe 2**. Par la suite, les effets naturels direct et indirect seront simplement nommés effets direct et indirect.

Cette méthode repose sur les hypothèses suivantes : aucun facteur de confusion non mesuré dans les relations entre 1) l'exposition et la variable dépendante, 2) l'exposition et le médiateur, 3) le médiateur et la variable dépendante 4) le médiateur et la variable dépendante en ajustant sur l'exposition. Ces hypothèses sont fortes mais correspondent aux hypothèses habituellement formulées pour toute analyse de médiation, y compris la méthode de Baron et Kenny. Enfin, les médiateurs ne doivent pas être causalement associés entre eux. Les avantages de cette méthode

sont nombreux, car elle permet de modéliser simultanément les effets directs et indirects, elle est facile d'implémentation et s'adapte à tous types de variables, y compris pour l'exposition (quantitative, catégorielle, survie...). De plus, il est possible d'étudier jusqu'à 5 médiateurs dans un même modèle, ce qui permet d'investiguer l'effet joint de plusieurs médiateurs, à conditions qu'ils ne soient pas causalement associés entre eux.

# Chapitre III : Inégalités sociales du poids, de la taille, de l'IMC et du surpoids de la naissance à 5 ans

---

Article issu de ce chapitre (**Annexe 3**) :

International Journal of Obesity  
<https://doi.org/10.1038/s41366-018-0180-4>

ARTICLE

Epidemiology and Population Health



Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years

M. Ballon<sup>1,2</sup> · J. Botton<sup>1,2,3</sup> · M. A. Charles<sup>1,2</sup> · S. Carles<sup>1,2</sup> · B. de Lauzon-Guillain<sup>1,2</sup> · A. Forhan<sup>1,2</sup> · A. J. Cameron<sup>4</sup> · B. Heude<sup>1,2</sup> · S. Lloret<sup>1,2</sup> · on behalf of the EDEN Mother–Child Cohort Study Group



## **I. Contexte**

Comme décrit précédemment dans l'état de l'art, le surpoids et l'obésité infantile sont des problématiques majeures de santé publique au niveau mondial, notamment au regard de leurs associations avec des problèmes de santé à court et long terme (Pulgaron, 2013; Reilly et al., 2011; E. P. Williams et al., 2015). Un enfant en surpoids a un risque important de le rester à l'âge adulte (Simmonds et al., 2016), c'est pourquoi l'enfance est une fenêtre clé pour la prévention d'un développement d'adiposité excessif et des conséquences négatives pour la santé, qui s'accumulent tout au long de la vie.

Depuis les années 1970, la prévalence du surpoids infantile a fortement augmenté dans le monde, même si des études ont montré une récente stabilisation dans certains pays industrialisés (Ahluwalia et al., 2015; Olds et al., 2011; Verdot C, 2017; Wabitsch et al., 2014; Y. Wang et al., 2006). Une association inverse a été identifiée entre la position socioéconomique et le surpoids de l'enfant (Ruiz et al., 2016; Shrewsbury et al., 2008), et cette association semble augmenter avec l'âge (Bouthoorn et al., 2014; Howe et al., 2011; Jansen et al., 2013) mais aussi avec le temps (Chung et al., 2016; Guignon et al., 2008; Stamatakis et al., 2010). Ce gradient social inverse de l'IMC de l'enfant peut paraître paradoxal étant donnée l'association positive observée entre la position socioéconomique et le poids à la naissance (Cameron et al., 2015; Ruiz et al., 2015). Dans ce contexte, il est donc important d'étudier la croissance des enfants, dès la naissance, et en particulier de mieux comprendre comment les gradients socioéconomiques du poids, de la taille, de l'IMC et du surpoids apparaissent. Quelques études ont examiné l'âge d'apparition du gradient social de l'IMC ou du surpoids et ont suggéré que ce gradient apparaissait entre 2 et 7 ans selon les études (Bouthoorn et al., 2014; Howe et al., 2011; Jansen et al., 2013; Langnase et al., 2003; Morgen et al., 2017; Ruijsbroek et al., 2011). Il pourrait se construire différemment selon le sexe, puisque des inégalités sociales plus fortes ont été reportées chez les filles concernant l'IMC (Howe et al., 2011), le surpoids (Apouey,

2016), la masse grasse (Howe et al., 2013) et la taille (Howe et al., 2012). Cependant, les études existantes évoquées sont limitées par l'âge auquel les données ont été collectées ainsi que par les méthodes statistiques mobilisées, qui ne prennent pas pleinement en compte la non-linéarité de la croissance de l'IMC ou de l'évolution du z-score d'IMC avec l'âge.

En France, des études transversales ont mis en évidence une relation inverse entre la position socioéconomique et le surpoids à 5-6 ans (Chardon et al., 2015; Lioret et al., 2007; Thibault et al., 2013) mais aussi à 2 ans (Apouey et al., 2016). Dans ce contexte, nous avons formulé l'hypothèse que la relation inverse entre la position socioéconomique et le surpoids apparaissait vers 2 ans.

L'objectif général de ce chapitre était de comprendre l'histoire naturelle des inégalités sociales de poids, taille, l'IMC et du surpoids entre la naissance et 5 ans, en analysant leurs relations avec le niveau d'études maternel.

## **II. Méthodes**

### **1. Données analysées**

Cette étude repose sur les données de la cohorte EDEN, présentée dans le **Chapitre II, Partie**

**I**. Les données utilisées dans cette étude ont été décrites de façon détaillée dans le **Chapitre II,**

**Partie II**.

#### **Position socioéconomique**

Le niveau d'études maternel a été considéré en trois catégories : bas, intermédiaire et élevé.

#### **Poids et taille**

Les données de poids et taille, mesurées et collectées à différents temps de l'étude, ont été utilisées pour modéliser la croissance des enfants selon le modèle de Jenss (**Chapitre II, Partie**

V). Etant donné que les études ne sont pas concordantes concernant l'utilisation de l'IMC ou de l'IP pour identifier des différences de masse grasse (De Cunto et al., 2014; Peterson et al., 2017; Villar et al., 2017), nous avons choisi d'utiliser ces deux indicateurs. Le poids, la taille, l'IMC et l'IP prédits ont été calculés à 1 mois et 6 mois pour caractériser la croissance rapide précoce et à 1 an, 3 et 5 ans afin de faciliter la comparaison entre les données prédites et collectées (ces dernières venant des examens cliniques ou du carnet de santé). Le surpoids a été défini à 2, 3, 4 et 5 ans selon les références proposées par l'IOTF, qui fournit des seuils à partir de 2 ans (Cole et al., 2000).

### **Autres variables**

L'âge gestationnel et maternel ont été reportés à la naissance et la prématurité définie comme un âge gestationnel inférieur à 37SA.

## **2. Population d'étude**

Parmi les 1 907 enfants nés dans la cohorte EDEN, 143 ont été exclus car ils n'avaient pas suffisamment de données anthropométriques entre la naissance et 5 ans, et 29 autres car le niveau d'études maternel était manquant. L'échantillon final comprenait 1 735 enfants (838 filles et 897 garçons).

## **3. Analyses statistiques**

### **Description de la population d'étude**

Les caractéristiques de la population (âge de la mère, poids et taille de naissance, IMC, IP et prématurité) ont été décrites à la naissance selon le niveau d'études maternel et le sexe et les différences observées testées à l'aide de tests du Chi-2 et des ANOVA. La population incluse dans les analyses a été comparée à celle exclue en utilisant des tests du Chi-2 et des ANOVA.

### Choix des modèles pour l'analyse multivariée

Des modèles linéaires et logistiques marginaux ont été utilisés pour examiner l'association entre le niveau d'études maternel et les mesures répétées d'IMC, d'IP, du poids et de la taille entre 1 mois et 5 ans et du surpoids entre 2 et 5 ans. L'âge de l'enfant a été inclus en tant que variable catégorielle, prenant 5 valeurs (1 mois, 6 mois, 1 an, 3 et 5 ans) dans les modèles linéaires et prenant 4 valeurs (2, 3, 4 et 5 ans) pour les modèles logistiques. Un terme d'interaction impliquant l'âge de l'enfant et le niveau d'études maternel a été inclus dans chaque modèle afin de permettre à l'association entre le niveau d'études et l'IMC (ou l'IP, le poids, la taille) de différer selon l'âge de l'enfant. Les modèles ont été ajustés sur le centre (Nancy ou Poitiers). L'équation du modèle pour le  $i^{\text{e}}$  sujet à la  $j^{\text{e}}$  mesure, avec  $y$  l'IMC (ou IP, poids, taille),  $k$  le niveau d'études et  $\varepsilon_{ij}$  l'erreur de mesure, peut s'écrire comme suit :

$$(1) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sexe}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_{3j} \times \text{age}_{ij} + \beta_{4k} \times \text{education}_{ik} + \beta_{5j,k} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

Cependant, une hypothèse de ce modèle est que la forme de la relation entre l'âge et le niveau d'études est la même quel que soit le sexe de l'enfant. Afin de tester spécifiquement si le niveau d'études était associé différemment aux paramètres de la croissance chez les filles et les garçons, les deux modèles emboîtés décrits ci-après ont été comparés en utilisant le test du rapport de vraisemblance ou le test de quasi vraisemblance (QIC) pour le surpoids. La différence entre les modèles (2) et (3) est constituée des termes d'interaction  $\text{sexe}_i \times \text{education}_{ik}$  et  $\text{sexe}_i \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik}$ .

$$(2) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sexe}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_3 \times \text{age}_{ij} + \beta_4 \times \text{education}_{ik} + \beta_{5jk} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \beta_{6j} \times \text{age}_{ij} \times \text{sexe}_i + \beta_{7k} \times \text{sexe}_i \times \text{education}_{ik} + \beta_{8jk} \times \text{sexe}_i \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

$$(3) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sexe}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_3 \times \text{age}_{ij} + \beta_4 \times \text{education}_{ik} + \beta_{5jk} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \beta_{6j} \times \text{age}_{ij} \times \text{sexe}_i + \varepsilon_{ij}$$

### Choix de la matrice de variance covariance des résidus

Dans le cadre de modèles marginaux, la matrice de variance covariance des erreurs doit être paramétrée afin de prendre en compte au mieux la structure de variance covariance des résidus. Les différentes matrices que nous avons choisies sont présentées en **Annexe 4**. Pour sélectionner la meilleure matrice de variance covariance, la convergence du modèle et la minimisation du critère d'Akaike ou QIC ont été pris en compte. Ainsi, la matrice de variance covariance non structurée a été sélectionnée chez les filles et les garçons pour l'IMC, l'IP et le poids, et uniquement chez les garçons pour la taille. Une matrice toeplitz a été choisie chez les filles pour la taille et une matrice autorégressive d'ordre 1 a été sélectionnée pour le surpoids, chez les filles comme chez les garçons.

### Analyses de sensibilité

En première analyse de sensibilité, l'impact des 29 données manquantes concernant le niveau d'études maternel sur les résultats a été étudié. Les analyses ont été reproduites en utilisant deux bases imputées (n=1 764), l'une avec toutes les données manquantes à « niveau d'études bas » et l'autre avec toutes les données manquantes à « niveau d'études élevé ». En seconde analyse de sensibilité, les données collectées de l'IMC, de l'IP, du poids et de la taille ont été utilisées (à la place des données prédites mais toujours aux mêmes âges). Ainsi, chaque enfant ayant au

moins une donnée a été inclus dans le modèle, soit 1 727 enfants pour l'IMC, l'IP et la taille et 1 729 enfants pour le poids. Ces modèles ont également été ajustés sur l'âge à l'examen clinique.

Le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) a été utilisé pour toutes les analyses. Les graphiques ont été réalisés avec le logiciel R v3.4.2. Le niveau de significativité a été fixé à  $P \leq 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1. Comparaison de la population incluse à celle exclue

Les mères exclues de l'analyse (n=172) étaient plus jeunes et moins éduquées que celles incluses (**Tableau III.1**). Les proportions de garçons et d'enfants nés prématurément étaient plus élevées chez les enfants exclus de l'analyse. Aucune différence n'a été observée concernant la taille et le poids à la naissance entre les enfants inclus et exclus.

**Tableau III.1 : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse**

	Exclus (n=172)	Inclus (n=1 735)	P
	% (n) ou moy ± écart-type		
Age de la mère, années	27,6 ± 5,3	29,7 ± 4,8	<0,01
Poids de naissance, g	3 227 ± 570	3 284 ± 506	0,18
Taille à la naissance, cm	49,3 ± 2,7	49,6 ± 2,3	0,14
Niveau d'études maternel			<0,01
Bas	52,5 (73)	26,9 (467)	
Intermédiaire	34,5 (48)	40,2 (698)	
Élevé	13,0 (18)	32,9 (570)	
Sexe, garçons	61,3 (103)	51,7 (897)	0,02
Prématurité, oui	9,4 (16)	5,4 (94)	0,03

#### 2. Caractéristiques de la population d'étude

Le **Tableau III.2** présente les caractéristiques de la population à la naissance de la cohorte EDEN. Les mères ayant un niveau d'études plus élevé étaient plus âgées que celles ayant un diplôme plus bas (**Tableau III.2**). Les filles de mère ayant un niveau d'études élevé avaient un poids et une taille supérieures à la naissance que celles de mère ayant un diplôme plus bas

( $P < 0,01$ ), alors qu'il n'y avait pas de différence chez les garçons. Une tendance positive entre le niveau d'études maternel et l'IMC et l'IP à la naissance a été observée uniquement chez les garçons ( $P < 0,10$ ).

### 3. Interaction filles/garçons

Les résultats concernant les tests d'interaction entre le niveau d'études maternel et le sexe de l'enfant sont présentés dans le **Tableau III.3**. Le modèle (2) a été retenu pour l'IMC, l'IP, le poids et le surpoids ( $P$  significatif et plus petit QIC, respectivement) mais pas pour la taille. Etant donné que pour 4 des 5 variables il fallait effectuer une stratification sur le sexe, tous les résultats ont été présentés séparément chez les filles et les garçons.

**Tableau III.2 : Caractéristique de la population à la naissance. Cohorte EDEN (n= 1 735).**

	Filles				Garçons			
	Niveau d'études maternel				Niveau d'études maternel			
	Bas (n=220)	Intermédiaire (n=345)	Elevé (n=273)	P	Bas (n=247)	Intermédiaire (n=353)	Elevé (n=297)	P
	% (n) ou moy ± écart-type				% (n) ou moy ± écart-type			
Age de la mère, années	28,3 ± 5,9	29,2 ± 4,3	31,1 ± 4,1	<0,01	28,5 ± 5,6	29,8 ± 4,7	30,8 ± 4,0	<0,01
Poids de naissance, g	3 127 ± 499	3 241 ± 440	3 242 ± 482	<0,01	3 296 ± 555	3 360 ± 531	3 387 ± 497	0,17
Taille à la naissance, cm	48,7 ± 2,4	49,2 ± 2,2	49,3 ± 2,3	<0,01	49,9 ± 2,5	50,1 ± 2,3	50,0 ± 2,0	0,77
IMC, kg/m <sup>2</sup>	13,2 ± 1,5	13,3 ± 1,4	13,4 ± 1,3	0,27	13,3 ± 1,4	13,4 ± 1,5	13,6 ± 1,2	0,06
IP*, kg/m	27,1 ± 3,0	27,2 ± 3,0	27,2 ± 2,7	0,98	26,7 ± 3,0	26,7 ± 2,9	27,2 ± 2,5	0,08
Prématurité, oui	6,4 (14)	2,9 (10)	6,6 (18)	0,06	5,7 (14)	5,7 (20)	6,1 (18)	0,97

\*IP : index pondéral

**Tableau III.3 : Résultats des tests d'interaction filles/garçons. Cohorte EDEN (n= 1 735).**

	IMC	IP	Poids	Taille	Surpoids
	-2log vraisemblance				QIC
Modèle (2)	14 991,9	21 255,5	6 741,2	24 694,2	3 103,9
Modèle (3)	14 969,0	21 236,3	6 716,2	24 683,9	3 105,1
DDL	10	10	10	10	
P	0,011	0,04	<0,01	0,41	

#### 4. Niveau d'études maternel et IMC, IP

Chez les filles, un gradient socioéconomique inverse de l'IMC a été observé dès 1 mois (**Figure III.1**). Des résultats cohérents ont été trouvés avec l'IP. Chez les garçons, l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC variait selon l'âge (P d'interaction âge x niveau d'études = 0,02), mais nous n'avons pas observé de gradient significatif de l'IMC entre 1 mois et 5 ans (**Figure III.1**). Cependant, une association inverse a été observée entre le niveau d'études et l'IP à 1 mois et 5 ans (**Figure III.2**).

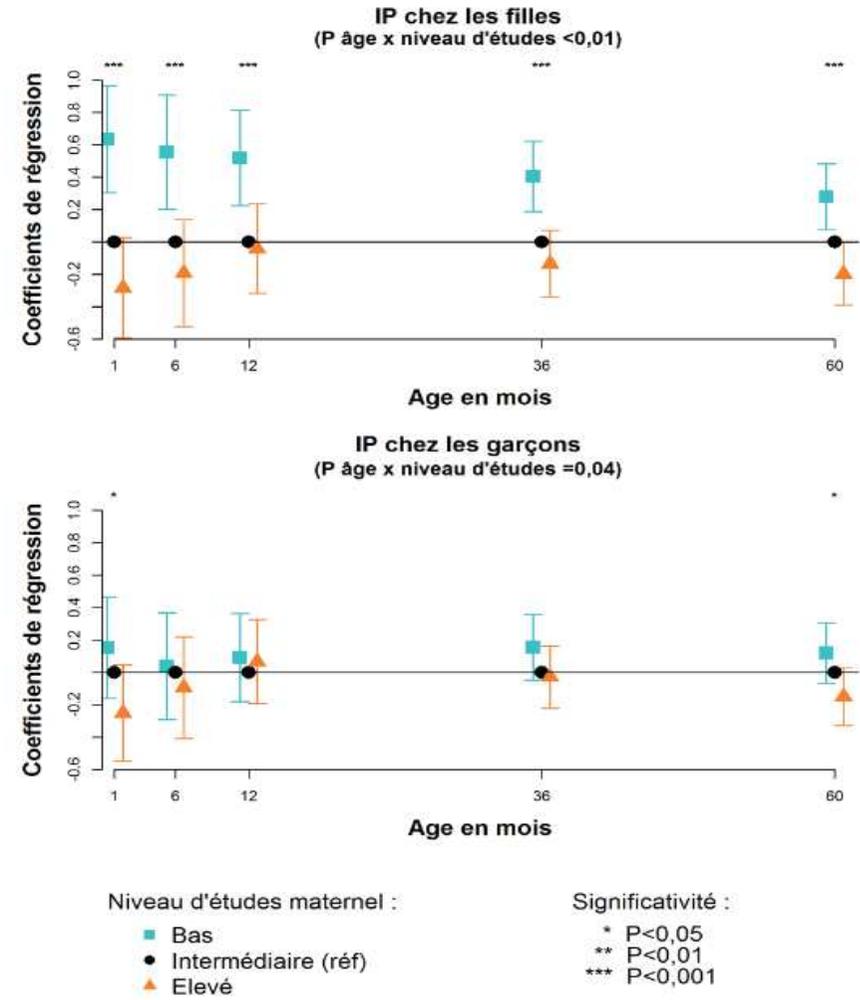
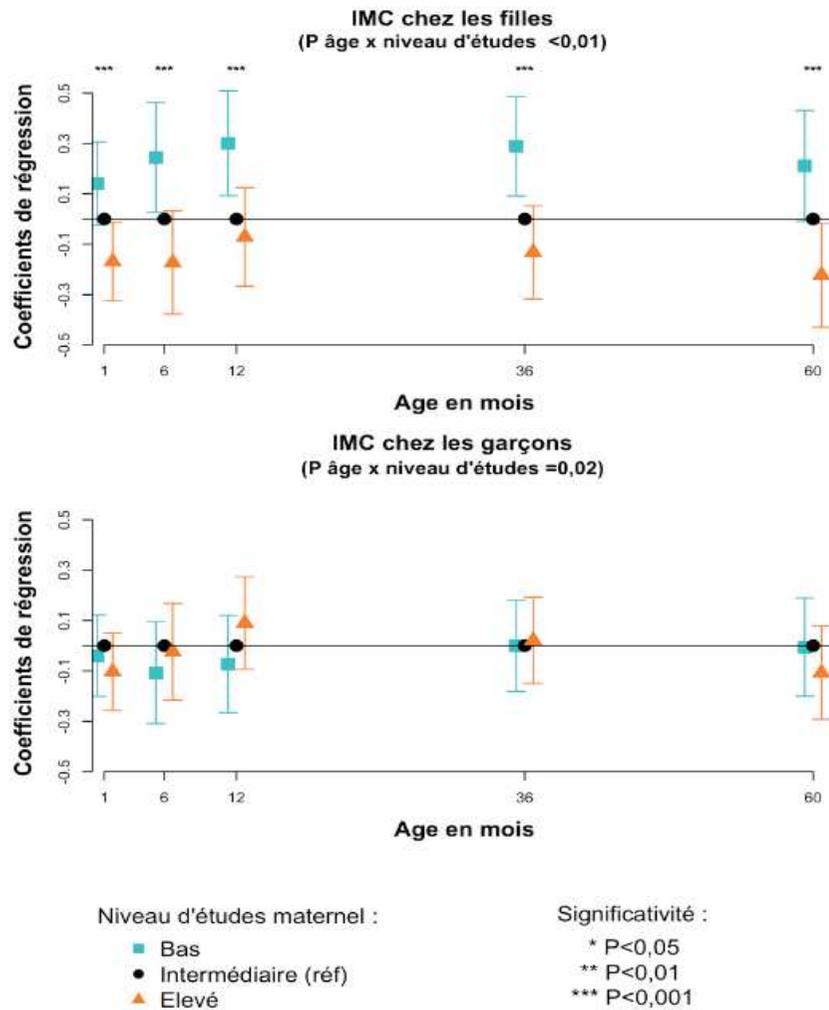


Figure III.1 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735).

Figure III.2 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735).

### 5. Niveau d'études maternel et surpoids

A l'âge de 2 ans, le risque de surpoids était en moyenne plus élevé chez les filles de mère ayant un niveau d'études bas. Cette différence semblait s'atténuer avec l'âge, mais il n'y avait pas d'interaction significative ( $P$  interaction âge x niveau d'études = 0,28). Dès 3 ans, les filles de mère ayant un niveau d'études élevé avaient un risque de surpoids plus faible que les autres, et cette différence persistait jusqu'à 5 ans (**Figure III.3**). Chez les garçons, le risque de surpoids ne différait pas selon le niveau d'études maternel de 2 à 5 ans et il n'y avait pas d'interaction entre l'âge et celui-ci ( $P$  interaction âge x niveau d'études = 0,68, **Figure III.3**).

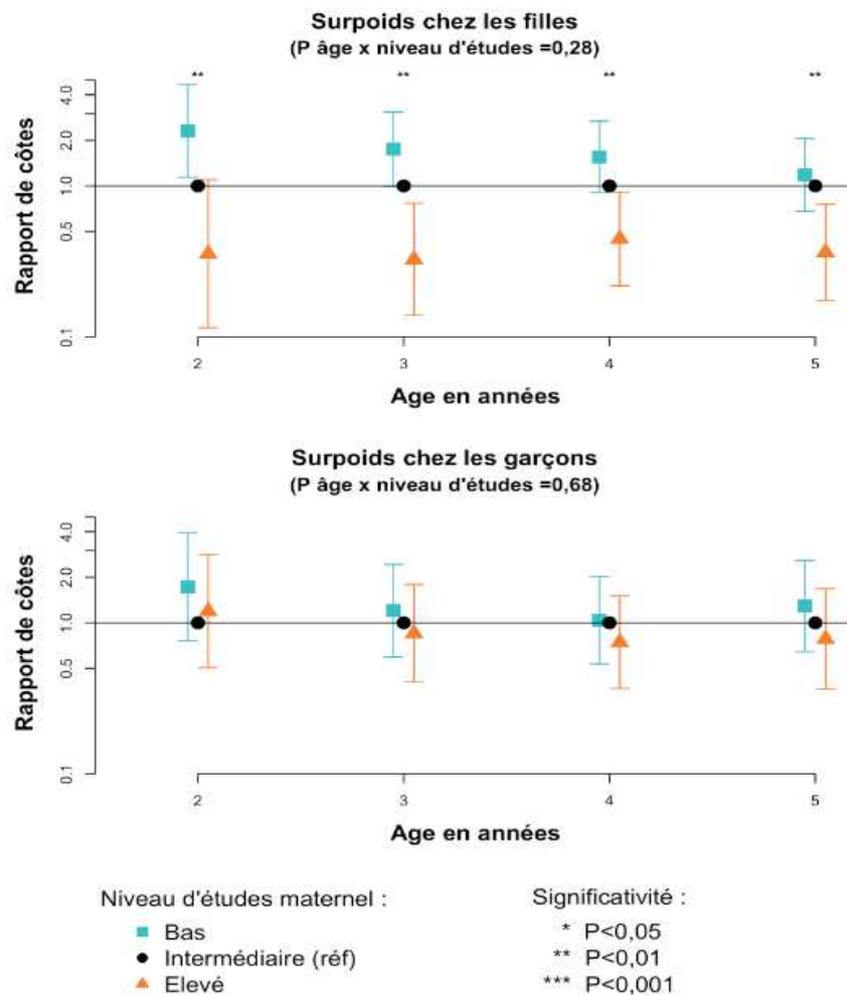


Figure III.3 : Rapport de cotes de l'association entre le niveau d'études maternel et le surpoids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735).

## 6. Niveau d'études maternel et poids

Les filles de mère ayant un bas niveau d'études avaient un poids de naissance plus faible (**Tableau III.2**), mais la forme de la relation entre le niveau d'études maternel et le poids de l'enfant semblait s'inverser après la naissance. Ce changement était déjà initié à 1 mois et était observé aux âges suivants mais on n'observait pas de gradient significatif du poids entre 1 mois et 5 ans (**Figure III.4**, P interaction âge x niveau d'études < 0,01). Chez les garçons, il n'y avait pas de gradient observé ni à la naissance ni à 1 mois, mais un gradient socioéconomique positif apparaissait entre 6 mois et 3 ans. La significativité du test d'interaction (P interaction âge x niveau d'études < 0,01, **Figure III.4**) traduisait cette modification de l'association avec l'âge de l'enfant.

## 7. Niveau d'études maternel et taille

Les filles de mère ayant un bas niveau d'études étaient plus petites que les autres à la naissance, à 1 mois et 5 ans (**Figure III.5**). Chez les garçons, cette association était significative et davantage graduée que chez les filles et ce, dès 1 mois et jusqu'à 5 ans (**Figure III.5**, P interaction âge x niveau d'études = 0,06 chez les filles et les garçons).

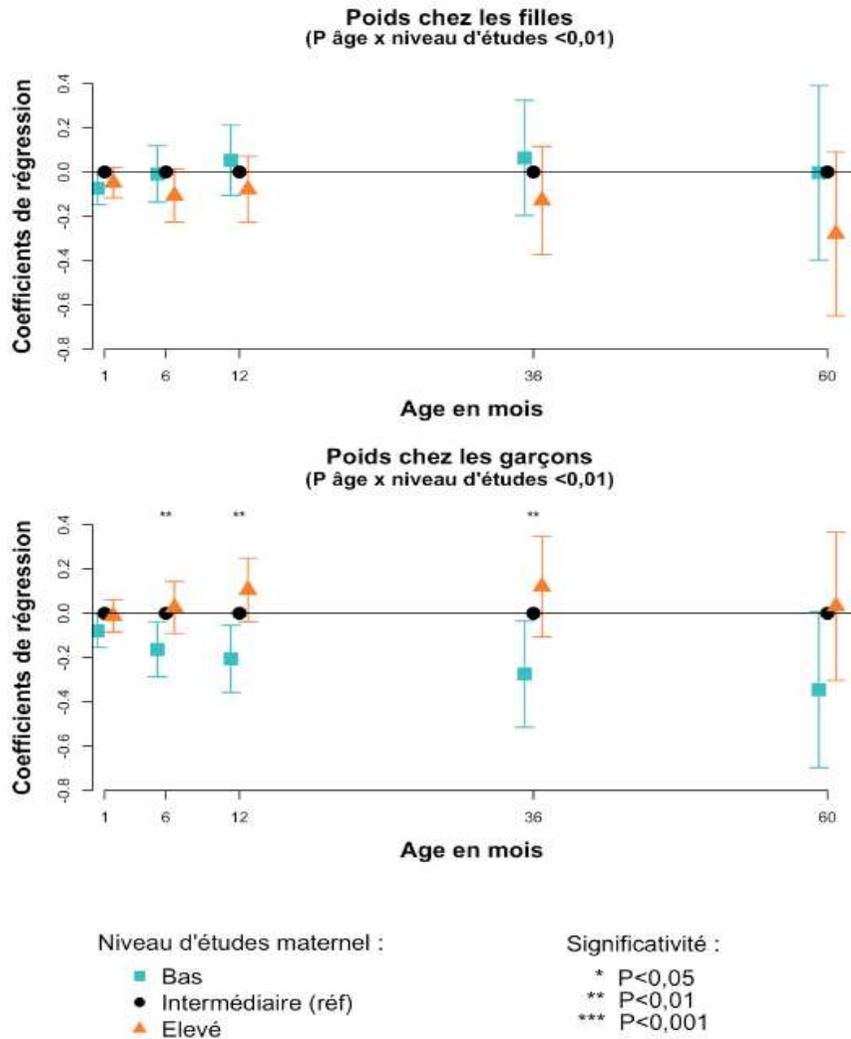


Figure III.4 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735).

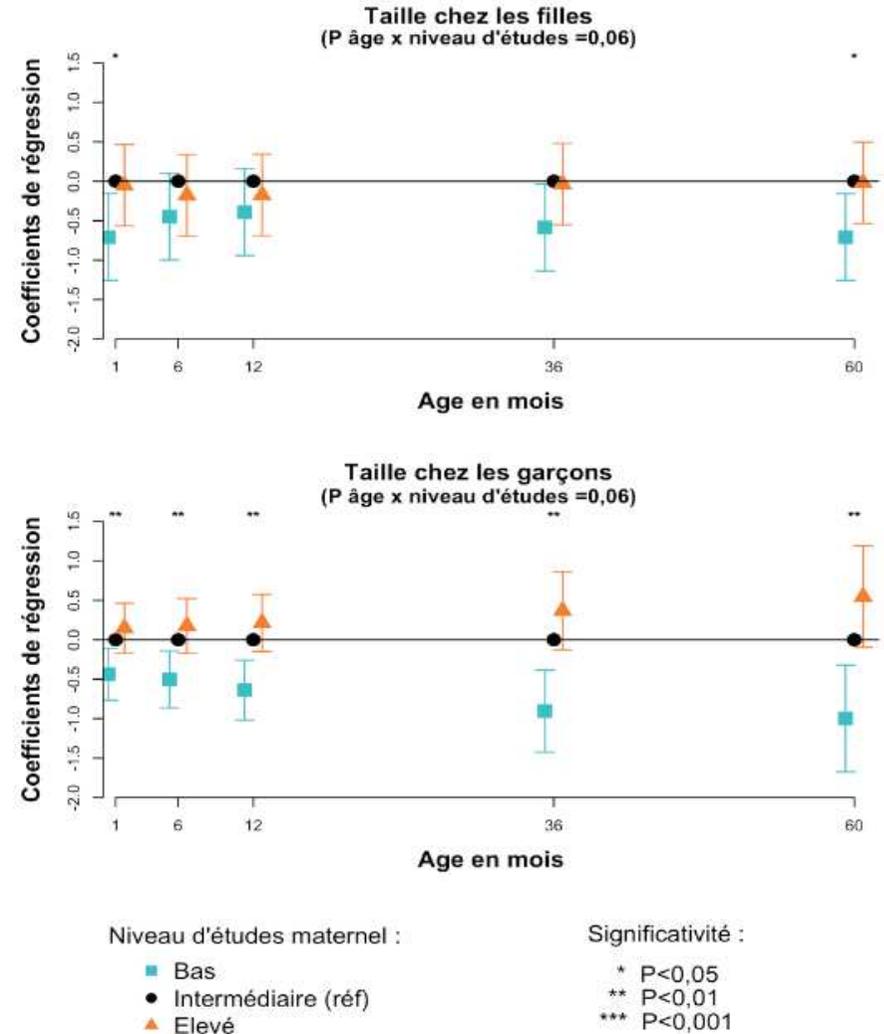


Figure III.5 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, ajustés sur le centre, selon le sexe. Cohorte EDEN (n= 1 735).

## 8. Analyses de sensibilité

### **Imputation du niveau d'études maternel**

La **Figure A. 1** représente les résultats de l'analyse principale, auxquels ont été ajoutés les résultats des analyses menées avec les bases de données imputées (l'une au niveau d'études bas et l'autre au niveau élevé). Les résultats concernant l'IMC étaient quasiment identiques, chez les filles et les garçons, lorsqu'on comparait les résultats de l'analyse principale à ceux réalisées sur les bases de données imputées. Concernant les autres paramètres anthropométriques, les résultats étaient également concordants. Les graphiques correspondants sont présentés en **Annexe 5**.

### **Utilisation des données observées**

Chez les filles, quand on utilisait les données observées d'IMC à la place des données prédites, on observait que les coefficients de régression étaient très proches à chaque âge chez les enfants de mère ayant un niveau d'études élevé (**Figure A.6**). En revanche, chez les enfants ayant une mère avec un niveau d'études bas, on observait des coefficients plus faibles à 1 mois et 3 ans et plus forts à 6 mois lorsqu'on utilisait les données observées. Chez les garçons, les résultats étaient concordants entre les données prédites et observées, excepté à 3 ans. A cet âge, le coefficient de régression de l'analyse utilisant les données observées était plus faible, chez les enfants de mère ayant un niveau d'études élevé, que celui de l'analyse utilisant les données prédites. Cependant, ces quelques différences n'ont pas affecté la forme de la relation avec le niveau d'études maternel, qui était similaire à celle observée avec les données prédites. Les résultats étaient également concordants lorsqu'on analysait les autres variables continues (IP, poids, taille, surpoids). Les graphiques correspondants sont présentés en **Annexe 6**.

## **IV. Discussion**

En utilisant une large cohorte mère-enfant avec des mesures répétées de poids et taille sur 1 735 enfants entre la naissance et 5 ans, cette étude a fourni des perspectives originales dans les relations entre la position socioéconomique et l'IMC et le surpoids, à la lumière des inégalités sociales du poids et de la taille.

### **1. IMC, IP et surpoids**

Nos résultats ont montré que, chez les filles, alors que le poids de naissance était plus bas chez les nouveau-nés de mère moins éduquées, un gradient socioéconomique inverse de l'IMC et de l'IP est déjà observé à 1 mois. De même, un gradient socioéconomique inverse du surpoids était observé, dès notre première mesure, à 2 ans. Les inégalités socioéconomiques de l'IMC, de l'IP et du surpoids chez les filles ont ainsi été observées plus précocement que dans les études évoquées précédemment (Bouthoorn et al., 2014; Gibbs et al., 2014; Jansen et al., 2013; Langnase et al., 2003; Morgen et al., 2017; Ruijsbroek et al., 2011). Chez les garçons, bien qu'une association inverse ait été observée à 1 mois et 5 ans avec l'IP, on ne retrouvait pas d'association significative entre le niveau d'études maternel et l'IMC ou le surpoids dans les 5 premières années de vie.

D'autres études ont également suggéré des associations plus fortes ou plus précoces entre la position socioéconomique et l'adiposité chez les filles, relativement aux garçons. Apouey et al. ont montré un gradient socioéconomique inverse du surpoids à 2-3 ans chez les filles contre 4-5 ans chez les garçons (Apouey, 2016). Howe et al. ont mis en évidence un gradient socioéconomique inverse de l'IMC et de la masse grasse à 8-9 ans, respectivement, chez les filles mais aucun gradient chez les garçons (Howe et al., 2013; Howe et al., 2011). Les différences de composition corporelle selon le sexe ont été décrites depuis l'enfance (Botton et al., 2008; Fields et al., 2011; Villar et al., 2017), avec une plus grande proportion de la variabilité de l'IMC (ou l'IP) expliquée par la masse grasse chez les filles. Le fait que l'IMC

(ou l'IP) pourrait mieux refléter la masse grasse chez les filles que chez les garçons pourrait expliquer en partie les différences observées dans ces études.

## 2. Poids et taille

Des différences de poids et de taille selon le niveau d'études de la mère ont également été observées très tôt dans la vie de l'enfant. Chez les filles, bien que ces différences n'étaient pas significatives entre 1 mois et 5 ans, on observait toutefois qu'elles étaient globalement plus petites quand elles étaient nées dans un milieu socioéconomique plus bas. Cette différence de taille mais pas de poids induit un gradient socioéconomique inverse de l'IMC dès 1 mois et celui du surpoids dès 2 ans. Chez les garçons, alors que la taille était liée positivement au niveau d'études maternel à chaque âge, l'association parallèle positive entre le niveau d'études et le poids (significatif à 6 mois, 1 an et 3 ans) se traduisait par le fait que ni l'IMC ni le surpoids ne variaient selon le niveau d'études maternel entre 1 mois et 5 ans.

Alors que l'émergence d'inégalités socioéconomiques de l'IMC dans l'enfance a souvent été étudiée avec un focus sur le poids, nos résultats mettent la lumière sur le rôle potentiellement important de la taille dans le développement précoce de ces disparités. Des inégalités sociales de la taille avaient également été observées dans l'enfance par Howe et al. dans l'Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (Howe et al., 2013; Howe et al., 2012), par Finch et al. chez des enfants américains (Finch et al., 2011) et par Matijasevich et al. chez des enfants brésiliens (Matijasevich et al., 2012). Cependant, cette tendance n'a pas été observée dans toutes les études (Herngreen et al., 1994; van Rossem et al., 2010). Outre des méthodologies différentes (transversales vs. longitudinales, méthodes statistiques utilisées, âges étudiés), ces divergences peuvent être dues au choix du proxy de la position socioéconomique, ainsi qu'à la façon dont celui-ci influence les comportements liés au poids dans les différentes populations. Il est également probable que la relation entre la position socioéconomique et l'IMC prenne place plus tôt dans la vie de l'enfant dans les générations plus récentes, étant

donné l'augmentation de l'adiposité (E. P. Williams et al., 2015) et des inégalités socioéconomiques ces dernières années (OECD, 2008).

### 3. Explications potentielles des inégalités sociales de croissance

Bien que l'objectif de ce papier était de décrire l'évolution des gradients socioéconomiques de la croissance dans le temps, il convient de considérer les mécanismes biologiques qui peuvent sous-tendre nos résultats. Tout d'abord, le poids et la taille peuvent être transmis héréditairement à travers la génétique et l'environnement (Aizer et al., 2014; D. Barker et al., 2013; Heude et al., 2005; Regnault et al., 2010). Les nouveau-nés de petite taille, exposés à un environnement obésogène, sont peut-être plus vulnérables à une prise alimentaire excessive (et donc un déséquilibre de la balance énergétique) que leurs homologues. Il a aussi été suggéré que les nourrissons nés dans des milieux défavorisés sont plus souvent exposés à des pratiques d'alimentation (alimentation lactée, et diversification alimentaire) suboptimales par leurs parents. Les parents de petits nouveau-nés exercent une pression plus importante sur ces derniers à finir leurs biberons, ce qui peut aussi contribuer à une surconsommation (Thompson et al., 2013). Par ailleurs, il existe un gradient socioéconomique positif de l'allaitement dans les pays industrialisés (Dennis, 2002), qui est accompagné d'une croissance plus faible durant la première année chez les enfants allaités (Betoko et al., 2017) et un risque plus faible de surpoids ou d'obésité dans l'enfance (Horta et al., 2015). Plus généralement, une santé, une alimentation et une croissance suboptimales à partir de la naissance peuvent être considérés comme des indicateurs d'une vulnérabilité plus globale transmise de la mère à l'enfant.

Nos résultats renforcent l'évidence que les inégalités sociales prennent place avant la naissance, avant et pendant la grossesse, et persistent au cours de l'enfance. Au vu du contexte de transmission intergénérationnelle des inégalités, nos résultats confirment qu'une fenêtre d'opportunité pour prévenir la croissance non optimale et/ou du surpoids apparaît très tôt dans la vie de l'enfant.

#### 4. Limites et forces

Les limites de l'étude incluent le fait que les données prédites sont basées sur un mélange de données mesurées et collectées dans les carnets de santé. Ces dernières sont plus sujettes aux erreurs de mesures, ce qui a pu affecter la précision des données prédites et diminuer la puissance statistique. La modélisation a été effectuée sous l'hypothèse que les enfants perdus de vue ont la même courbe de croissance que les enfants ayant un suivi complet et une croissance initiale similaire. Cette hypothèse, bien que possible, ne peut être vérifiée et nous ne pouvons garantir la validité de la modélisation de la croissance des enfants sortis d'étude. De plus, la prévalence du surpoids à 5 ans est faible dans la cohorte EDEN, en particulier chez les garçons (5,7% vs. 9,8% chez les filles (Saldanha-Gomes et al., 2017)), relativement aux résultats de l'étude nationale INCA2 de 2006-2007. Celle-ci rapportait une prévalence de 13,5% chez des enfants âgés de 3 à 6 ans en 2006-2007 (Lioret et al., 2009). La présence d'un biais de sélection à l'inclusion, comme c'est souvent le cas dans les cohortes, est possible et a peut-être des implications pour la généralisation des résultats. Plus précisément, l'inclusion de femmes alphabétisées à l'inclusion a pu aboutir à une sous-représentation des familles socialement plus vulnérables, ce qui a pu affaiblir notre capacité à comparer les mères selon leur niveau d'études. Conformément à la littérature, nous avons utilisé le niveau d'études maternel comme proxy de la position socioéconomique. Etant donné la multidimensionnalité de la position socioéconomique, il est possible que les résultats aient été différents en utilisant un autre indicateur de la position socioéconomique. De même, il est possible que l'IMC ne soit pas l'indicateur de l'adiposité le plus approprié. Il a été montré que celui-ci sous-estimait le gradient socioéconomique de l'obésité et de la masse grasse (Samani-Radia et al., 2011; van den Berg, van Eijdsden, Vrijkotte, et al., 2013). Cependant nos résultats suggèrent une précocité des inégalités sociales du poids, de la taille et de l'IMC même dans cet échantillon à bas risque, ce qui peut laisser supposer que les liens sont encore plus forts dans la réalité. Une force de notre

étude est que les données sont issues d'une cohorte de naissance, rendant possible l'étude prospective du lien entre le niveau d'études maternel et les différentes variables d'intérêt. Nous avons utilisé des modèles marginaux qui permettent de prendre en compte la non indépendance des données répétées pour un individu. La modélisation de la croissance a été privilégiée puisqu'elle permet d'estimer des poids et des tailles précises à chaque âge, malgré les erreurs de mesures et les données manquantes pendant le suivi des enfants. Elle permet donc de réduire les erreurs de classification et les biais d'attrition.

## **V. Conclusion**

En conclusion, ces résultats montrent l'émergence des inégalités sociales de l'IMC et du surpoids, qui semblent être le résultat de relations complexes entre les inégalités sociales du poids et de la taille dès 1 mois. Le tout début de vie apparaît donc comme une fenêtre d'opportunité importante pour s'attaquer aux inégalités sociales de croissance. Toutefois, au vu de la précocité des associations observées, nous avons souhaité répliquer ces analyses dans une cohorte de plus grande envergure et plus socialement diversifié. Nous vous en présentons les résultats dans le chapitre suivant.



# **Chapitre IV : Inégalités sociales du poids, de la taille et de l'IMC dans la cohorte Elfe**

---

Ce chapitre est un chapitre exploratoire de réplication des analyses du chapitre précédent au sein de la cohorte Elfe.



## I. Contexte

Comme on a pu le voir dans le **Chapitre III**, un gradient social inverse de l'IMC et du surpoids apparaissaient dès les premiers mois de vie au sein de la cohorte EDEN (Ballon et al., 2018). Ces inégalités sociales, présentes dès 1 mois, semblaient apparaître plus précocement que dans les études similaires et différaient selon le sexe de l'enfant. Chez les filles, on observait des inégalités sociales d'IMC dès 1 mois alors qu'il n'y en avait pas chez les garçons entre la naissance et 5 ans. Outre des méthodologies différentes (études transversales vs. longitudinales, méthodes statistiques utilisées, âges étudiés), ces divergences peuvent être dues à la façon dont la position socioéconomique influence les comportements liés au poids dans les différentes populations. Aussi, la précocité des relations, ainsi que les différences observées selon le sexe, nécessitent-elles la réplique des analyses dans une cohorte plus importante et plus socialement diversifiée afin de confirmer ou infirmer nos résultats.

L'objectif de ce travail exploratoire était de déterminer l'âge d'apparition des inégalités sociales du poids, de la taille et de l'IMC dans la cohorte Elfe.

## II. Méthodes

### 1. Données analysées

Cette étude repose sur la cohorte Elfe, présentée en détails dans le **Chapitre II, Partie III**. Les données utilisées dans cette étude ont été décrites de façon détaillée dans le **Chapitre II, Parties IV & V**. Le niveau d'études maternel a été utilisé comme proxy de la position socioéconomique. Le poids, la taille, l'IMC et l'IP prédits ont été calculés à 1 mois, 6 mois et 1 an, afin de faciliter la comparaison avec les analyses menées dans la cohorte EDEN. Nous avons également utilisé les prédictions à 18 mois comme dernière évaluation de la croissance. Nous n'avons pas souhaité utiliser les prédictions à 2 ans, car elles reposaient sur un nombre trop faible de données observées.

## 2. Population d'étude

Parmi les 18 329 enfants inclus dans la cohorte Elfe, 4 119 ont été exclus car ils n'avaient pas suffisamment de données anthropométriques entre la naissance et 2 ans, et 312 autres car le niveau d'études maternel était manquant. L'échantillon final comprenait 13 898 enfants (6 800 filles et 7 098 garçons).

## 3. Analyses statistiques

### **Description de la population d'étude**

Les caractéristiques de la population (âge de la mère, poids et taille de naissance, IMC et IP) ont été décrites à la naissance selon le niveau d'études maternel et le sexe, et les différences observées testées à l'aide de tests du Chi-2 et des ANOVA. La population incluse dans les analyses a été comparée à celle exclue en utilisant des tests du Chi-2 et des ANOVA.

### **Choix des modèles pour l'analyse multivariée**

Des modèles linéaires marginaux ont été utilisés pour examiner l'association entre le niveau d'études maternel et les mesures répétées d'IMC, d'IP, du poids et de la taille entre 1 mois et 18 mois. L'âge de l'enfant a été inclus en tant que variable catégorielle, prenant 4 valeurs (1 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois) dans les modèles linéaires. Un terme d'interaction impliquant l'âge de l'enfant et le niveau d'études maternel a été inclus dans chaque modèle afin de permettre à l'association entre le niveau d'études et l'IMC (ou l'IP, le poids, la taille) de différer selon l'âge de l'enfant. Afin de comparer ces résultats aux précédents, les analyses ont été stratifiées selon le sexe et une matrice de variance covariance non structurée a été choisie pour chaque modèle.

Le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) a été utilisé pour toutes les analyses. Les graphiques ont été réalisés avec le logiciel R v3.4.2. Le niveau de significativité a été fixé à  $P \leq 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1. Comparaison de la population incluse à celle exclue

Les mères exclues de l'analyse avaient en moyenne 29,9 ans ( $\pm 5,6$  ans), contre 30,9 ans ( $\pm 4,9$  ans) chez les mères incluses (**Tableau IV.1**). Elles avaient un niveau d'études plus faible et donnaient plus souvent naissance à des garçons. Les nouveau-nés exclus de l'analyse avaient un poids et une taille de naissance plus faibles que les autres (**Tableau IV.1**).

**Tableau IV.1 : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse.**

	Exclus (n=4 431)	Inclus (n=13 898)	
	% (n) ou moy $\pm$ écart-type		P
Age de la mère, années	29,9 $\pm$ 5,6	30,9 $\pm$ 4,9	<0,0001
Poids de naissance, g	3 136 $\pm$ 601	3 361 $\pm$ 450	<0,0001
Taille à la naissance, cm	48,8 $\pm$ 2,6	49,7 $\pm$ 2,1	<0,0001
Niveau d'études maternel			<0,0001
Bas	35,1 (886)	20,5 (2 847)	
Intermédiaire	38,8 (979)	40,9 (5 684)	
Elevé	26,1 (657)	38,6 (5 367)	
Sexe, garçons	52,5 (2 274)	51,1 (7 098)	<0,0001

#### 2. Caractéristiques de la population d'étude

Le **Tableau IV.2** présente les caractéristiques de la population d'études à l'inclusion, c'est-à-dire à la naissance du bébé. Les mères ayant un niveau d'études plus élevé étaient plus âgées que celles ayant un niveau d'études plus bas, chez les filles comme chez les garçons. Les nouveau-nés de mère ayant un niveau d'études élevé avaient un poids et une taille supérieures à la naissance que ceux de mère ayant un niveau d'études plus bas, excepté pour le poids chez les garçons. Alors qu'on n'observait pas de différence d'IMC à la naissance selon le niveau d'études chez les filles, des associations inverses étaient présentes entre le niveau d'études de la mère et l'IMC chez les garçons, et l'IP pour les filles comme pour les garçons (**Tableau IV.2**).

**Tableau IV.2 : Description de la population à l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire à la naissance de l'enfant. Cohorte Elfe (n= 13 898).**

	Filles			P	Garçons			P
	Niveau d'études maternel				Niveau d'études maternel			
	Bas (n=1 381)	Intermédiaire (n=2 796)	Elevé (n=2 623)		Bas (n= 1 466)	Intermédiaire (n=2 888)	Elevé (n=2 744)	
	moy ± écart-type				moy ± écart-type			
<b>Age de la mère, années</b>	29,0 ± 5,9	30,3 ± 4,6	32,3 ± 4,0	<0,0001	29,2 ± 6,0	30,6 ± 4,6	32,3 ± 4,0	<0,0001
<b>Poids de naissance, kg</b>	3 260 ± 443	3 294 ± 437	3 299 ± 429	0,0208	3 408 ± 477	3 432 ± 452	3 438 ± 441	0,12
<b>Taille à la naissance, cm</b>	49,0 ± 2,0	49,3 ± 2,0	49,4 ± 2,0	<0,0001	49,9 ± 2,1	50,1 ± 2,0	50,3 ± 2,0	<0,0001
<b>IMC à la naissance, kg/m<sup>2</sup></b>	13,5 ± 1,3	13,5 ± 1,3	13,5 ± 1,2	0,36	13,7 ± 1,3	13,6 ± 1,2	13,6 ± 1,2	0,0156
<b>IP* à la naissance, kg/m</b>	27,6 ± 2,7	27,5 ± 2,6	27,3 ± 2,5	0,0028	27,5 ± 2,6	27,2 ± 2,6	27,0 ± 2,5	<0,0001

\*IP : index pondéral

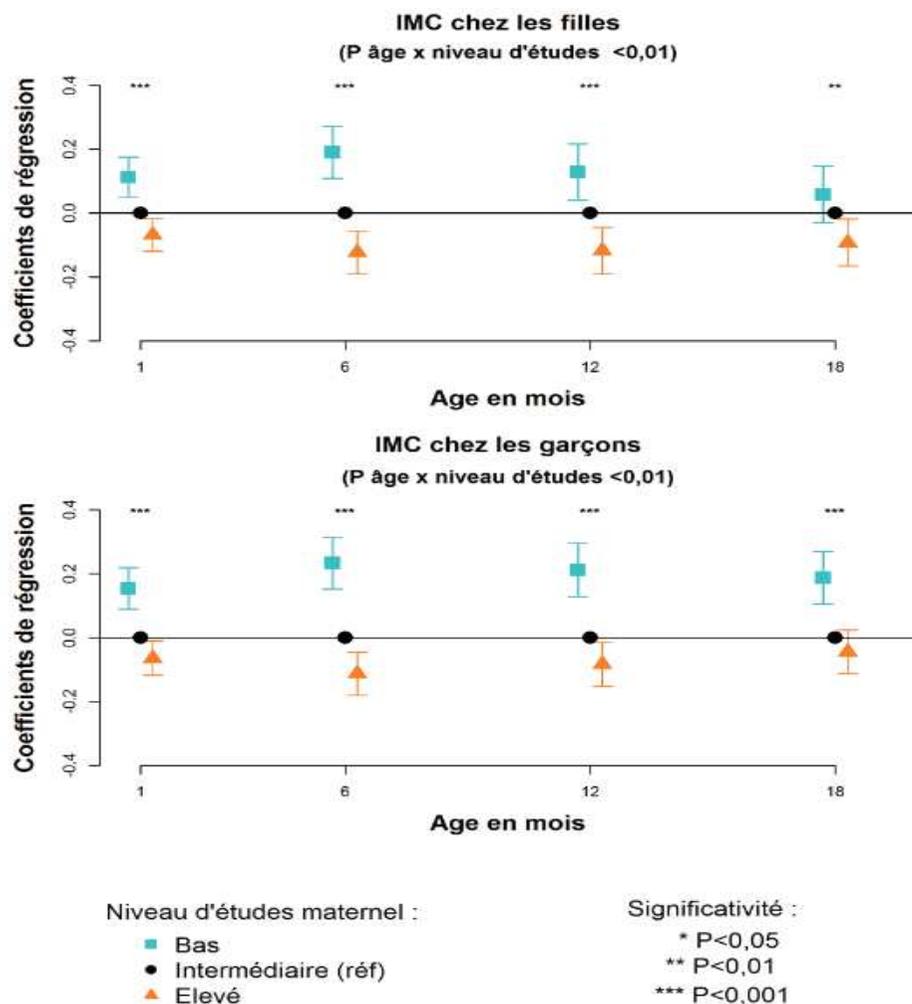


Figure IV.1 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).

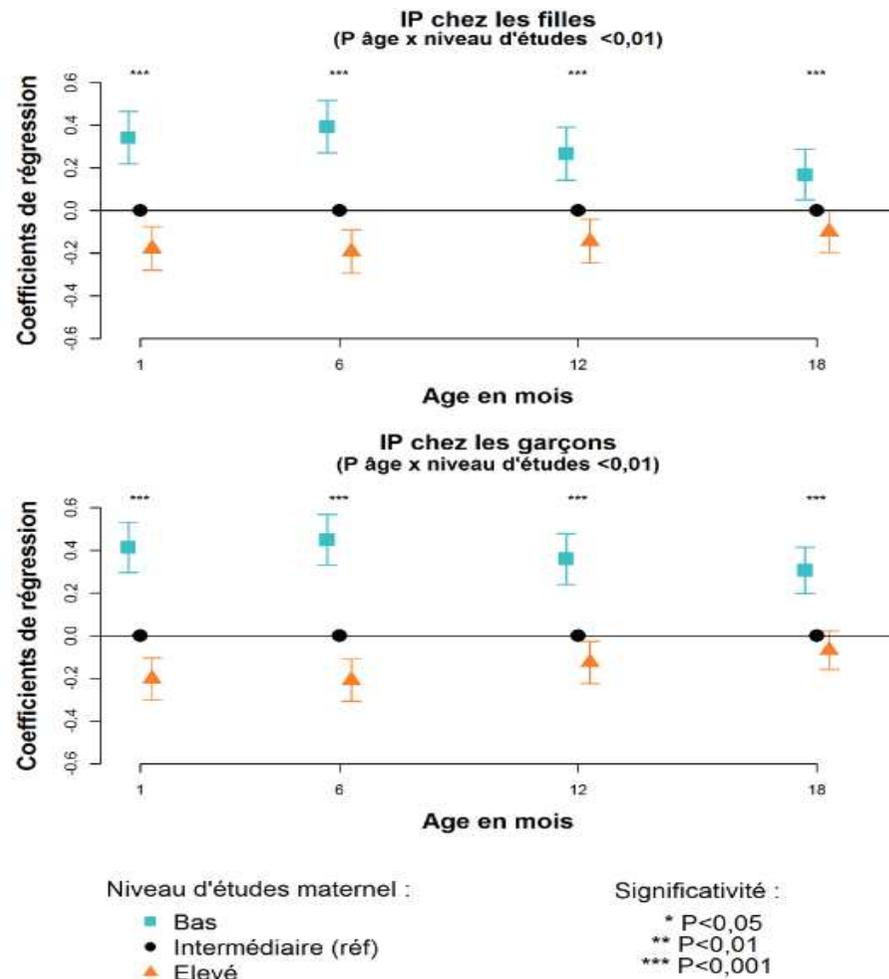
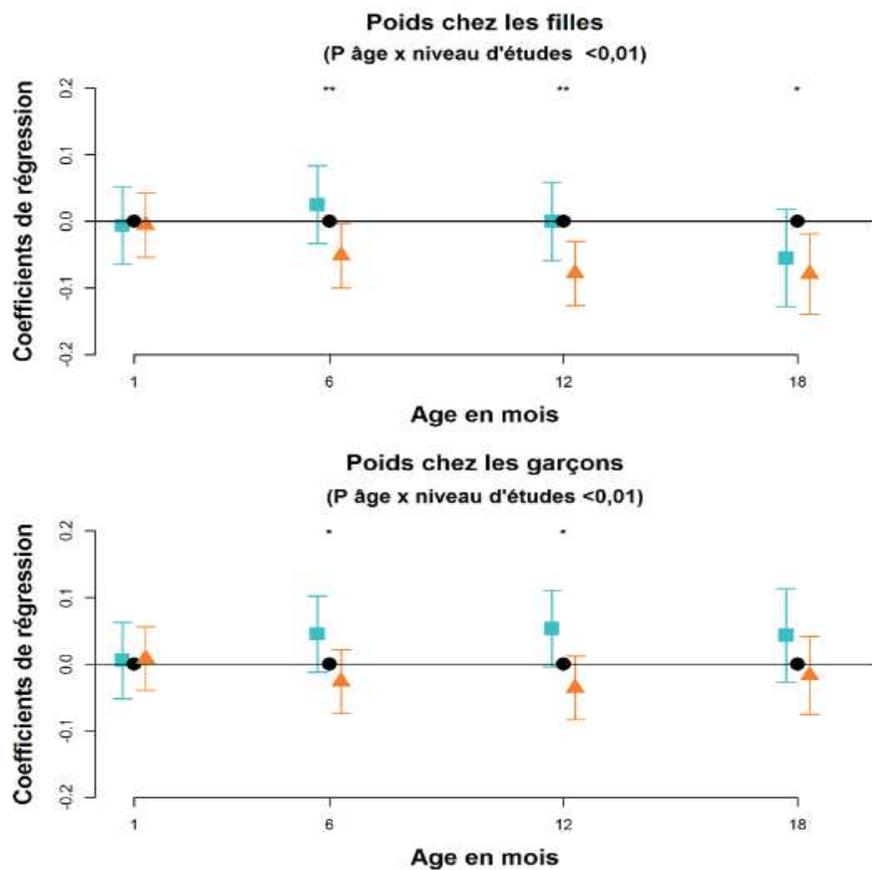


Figure IV.2 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).

### 3. Niveau d'études maternel et IMC, IP, poids et taille

Chez les filles, un gradient socioéconomique inverse de l'IMC a été observé dès 1 mois (**Figure IV.1**), mais celui-ci semblait s'atténuer vers 18 mois. Ces résultats ont également été retrouvés avec l'IP (**Figure IV.2**). Chez les garçons, on observait des résultats très similaires à ceux des filles. A partir de 6 mois, les filles de mère ayant un niveau d'études élevé avaient un poids plus faible que les autres (**Figure IV.3**). Chez les garçons, aucun gradient social du poids n'a été observé entre 1 mois et 18 mois. A 1 mois, un gradient social positif de la taille était observé mais dès 6 mois, seules les filles de mère ayant un bas niveau d'études étaient plus petites que les autres (**Figure IV.4**). Les résultats étaient similaires chez les garçons.



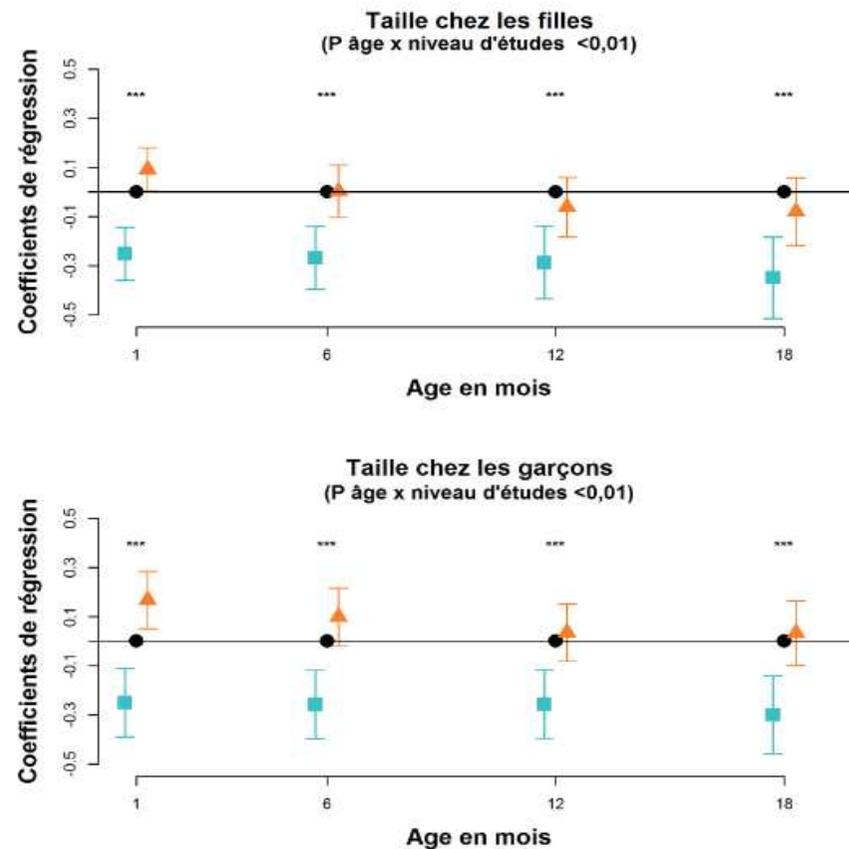
Niveau d'études maternel :

- Bas
- Intermédiaire (réf)
- ▲ Elevé

Significativité :

- \* P<0,05
- \*\* P<0,01
- \*\*\* P<0,001

Figure IV.3 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).



Niveau d'études maternel :

- Bas
- Intermédiaire (réf)
- ▲ Elevé

Significativité :

- \* P<0,05
- \*\* P<0,01
- \*\*\* P<0,001

Figure IV.4 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, selon le sexe. Cohorte Elfe (n= 13 898).

## **IV. Discussion**

En utilisant une large cohorte mère-enfant avec des mesures répétées de poids et taille pour 13 898 enfants entre la naissance et 18 mois, nous avons pu répliquer les analyses menées au sein de la EDEN et confirmer certains des résultats observés.

### **1. IMC et IP**

Nos résultats ont montré que, chez les filles comme chez les garçons, un gradient socioéconomique inverse de l'IMC et de l'IP était déjà observé à 1 mois, conformément aux résultats observés dans EDEN (Ballon et al., 2018). Cependant, l'âge d'apparition des inégalités sociales d'IMC et d'IP ne différait pas chez les filles et les garçons dans la cohorte Elfe. Dans la littérature, certaines études ont mis en évidence des associations plus fortes ou plus précoces chez les filles, relativement aux garçons (Apouey, 2016; Howe et al., 2013; Howe et al., 2011), alors que d'autres n'en observaient pas (Bouthoorn et al., 2014; Morgen et al., 2017). Il est donc difficile de conclure si ces différences selon le sexe sont réelles ou dues à des fluctuations d'échantillonnage ou à un biais de sélection. De nouvelles recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les spécificités liées au sexe.

### **2. Poids et taille**

Les résultats concernant le poids entre les deux cohortes étaient discordants. Dans la cohorte Elfe, on observait que les filles nées de mère ayant un niveau d'études élevé avaient un poids plus faible que les autres dès 6 mois, alors qu'on ne trouvait pas de différence notable dans la cohorte EDEN (Ballon et al., 2018). A l'inverse, aucune différence de poids n'était observée chez les garçons de la cohorte Elfe, alors que les garçons de la cohorte EDEN nés de mère ayant un bas niveau d'études avaient un poids plus faible que les autres dès 6 mois (Ballon et al., 2018). Concernant la taille, on observait que les enfants nés de mère ayant un bas niveau d'études étaient plus petits que les autres dès 1 mois, alors que les différences entre les enfants de mère ayant un niveau d'études intermédiaire ou élevé s'atténuaient dès 6 mois. Ces résultats

étaient concordants avec ceux observés dans la cohorte EDEN, excepté pour l'atténuation entre les milieux intermédiaires et élevés chez les garçons (Ballon et al., 2018). Ces petites discordances peuvent être expliquées par le fait que la cohorte Elfe présente une plus forte disparité sociale et que les populations sont différentes, de par leurs environnements, leurs modes de vie et leurs croyances.

Comme pour la cohorte EDEN, la combinaison des inégalités sociales du poids et de la taille est à l'origine de l'émergence du gradient socioéconomique inverse de l'IMC et de l'IP dès 1 mois. Nos résultats mettent à nouveau la lumière sur le rôle potentiellement important de la taille dans le développement précoce de ces disparités et renforcent l'évidence que les inégalités sociales prennent place avant la naissance et persistent au cours de l'enfance.

### 3. Forces et limites

Les forces et limites de ce travail exploratoire sont globalement les mêmes que pour l'étude précédente. Toutefois, l'étude Elfe présente une variabilité sociale plus forte que la cohorte EDEN, ce qui permet de réaliser des analyses avec plus de puissances.

## V. Conclusion

En conclusion, ces résultats confirment l'émergence précoce des inégalités sociales de l'IMC et de l'IP, qui semblent être le résultat de relations complexes entre les inégalités sociales du poids et de la taille dès 1 mois. La réplification de ces résultats dans deux cohortes différentes confirme l'importance du début de vie en tant que fenêtre d'opportunité pour lutter contre les inégalités sociales de croissance. Il apparaît donc nécessaire d'identifier les facteurs de risques précoces et modifiables impliqués dans l'émergence des inégalités sociales de croissance afin de les combattre et réduire ainsi les inégalités sociales de santé. Des analyses de médiation, comme celles proposées dans les chapitres suivants, peuvent y contribuer.



# **Chapitre V : Facteurs médiateurs de la relation entre la position socioéconomique et le poids et la taille de naissance ?**

---

Article issu de ce chapitre (**Annexe 7**) :

**ORIGINAL ARTICLE**

WILEY | Maternal & Child Nutrition

**Which modifiable prenatal factors mediate the relation between socio-economic position and a child's weight and length at birth?**



## **I. Contexte**

Comme on a pu le voir dans les **Chapitres III et IV**, des inégalités sociales de croissance et de surpoids sont observées dès les premiers jours de vie, avec notamment des associations positives entre la position socioéconomique et le poids et la taille à la naissance (Ballon et al., 2018; Howe et al., 2012; Jansen et al., 2009; Mortensen et al., 2009). Il est bien connu qu'un petit poids de naissance, marqueur d'une croissance fœtale suboptimale, est associé à des problèmes de santé à court et long terme, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète ou encore l'obésité (D. J. Barker et al., 2005; Jornayvaz et al., 2016; Shenkin et al., 2004; Zanetti et al., 2018). Ces résultats suggèrent une transmission intergénérationnelle des inégalités de santé entre la mère et sa progéniture (Aizer et al., 2014; D. Barker et al., 2013). Le développement d'interventions pour prévenir ou réduire ces inégalités sociales de santé nécessite d'identifier les facteurs modifiables qui médient l'association positive entre la position socioéconomique et le poids de naissance.

Quelques études ont mis en évidence que l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse médiaient l'association entre la position socioéconomique et le poids de naissance (Gissler et al., 2003; Jansen et al., 2009; van den Berg et al., 2012). En revanche, à notre connaissance, seule une étude a investigué les effets joints de ces deux médiateurs sur le poids de naissance (Mortensen et al., 2009) et une seule étude a investigué les facteurs impliqués dans la relation entre la position socioéconomique et la taille de naissance (Galobardes et al., 2012). Dans cette dernière, les auteurs ont toutefois décrit l'existence d'inégalités sociales de la croissance globale, à l'aide d'un seul modèle longitudinal, incluant la taille de naissance. Ce modèle ne permettait donc pas d'identifier les médiateurs spécifiques de l'association entre la position socioéconomique et la taille à la naissance. Bien que le poids et la taille à la naissance soient très corrélés, leurs associations avec la position socioéconomique peuvent différer selon l'âge et le sexe (Ballon et al., 2018), de même que par l'intermédiaire de différents médiateurs. De

plus, d'autres facteurs prénataux méritent encore d'être étudiés. En particulier, un profil alimentaire "healthy" pendant la grossesse, composé majoritairement de fruits, légumes et céréales a été associé positivement au poids de naissance (Chia et al., 2019; Emmett et al., 2015), alors qu'un profil alimentaire "unhealthy" et une dépression pendant la grossesse étaient associés négativement au poids de naissance (Chia et al., 2019; Field, 2011). Une revue de la littérature a également montré que la taille de naissance était plus petite chez les enfants dont la mère avait souffert de dépression pendant la grossesse (Field, 2011). Etant donné que chacun des trois facteurs précédemment cités sont associés à la position socioéconomique (Emmett et al., 2015; Hein et al., 2014), ils peuvent être considérés comme des médiateurs candidats de la relation entre la position socioéconomique et le poids et la taille de naissance.

Récemment, de nouvelles méthodes de médiation ont été développées. En particulier, les approches contrefactuelles permettent de mettre en évidence des relations causales à partir de données observationnelles, en estimant les effets directs et indirects avec plus de puissance que les méthodes traditionnelles (Lange et al., 2013; VanderWeele et al., 2014). Parmi les différentes approches existantes, la méthode contrefactuelle proposée par Lange et al. (Lange et al., 2013) permet l'estimation simultanée de plusieurs facteurs médiateurs et l'utilisation d'une exposition en plus de deux catégories.

<p>L'objectif de ce chapitre était donc d'examiner si l'IMC pré-gestationnel, le tabac, l'alimentation et la dépression pendant la grossesse médiaient l'association positive entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille du nouveau-né à la naissance.</p>
--

## **II. Méthodes**

### **1. Données analysées**

Cette étude repose sur les données de la cohorte EDEN, présentée dans le **Chapitre II, Partie I**. Les données utilisées dans cette étude ont été décrites de façon détaillée dans le **Chapitre II, Partie II**.

### **Position socioéconomique**

Le niveau d'études maternel a été considéré en trois catégories : bas, intermédiaire et élevé. La catégorie intermédiaire a été choisie comme référence afin de pouvoir mieux distinguer le processus de médiation en comparant une catégorie du niveau d'études à une catégorie adjacente.

### **Poids et taille**

A la naissance, le poids et la taille ont été mesurés par des sages-femmes. Comme les erreurs de mesures sont courantes pour la taille de naissance, nous avons utilisé la taille prédite à la naissance, issue des modélisations de la croissance, réalisées précédemment par l'équipe, entre la naissance et 5 ans. Pour les enfants sans données prédites disponibles (manque de mesures de suivi), la taille de naissance mesurée a été utilisée (7%). Les z-scores de poids et tailles ont été calculés pour l'âge gestationnel et le sexe de l'enfant selon les références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

### **Médiateurs candidats**

#### *IMC pré-gestationnel*

L'IMC pré-gestationnel a été calculé et catégorisé comme suit : insuffisance pondérale, corpulence normale, surpoids et obésité.

#### *Tabagisme pendant la grossesse*

Les informations collectées pendant la grossesse concernant la consommation de tabac maternelle ont permis de créer une variable catégorisée comme suit : non fumeuses, fumeuses seulement pendant le premier trimestre de grossesse et fumeuses pendant la grossesse.

### *Symptômes dépressifs pendant la grossesse*

Les symptômes dépressifs pendant la grossesse ont été évalués à l'aide du CES-D (Radloff, 1977). Les femmes ayant un score supérieur à 23 ont été considérées comme ayant eu des symptômes dépressifs pendant leur grossesse (Fuhrer et al., 1989).

### *Alimentation maternelle pendant la grossesse*

L'alimentation maternelle au cours du 3<sup>e</sup> trimestre a été évaluée rétrospectivement et deux profils alimentaires ont été mis en évidence. Le profil « Healthy » était caractérisé par une forte consommation de fruits et légumes, de poissons et de céréales, et le profil « Western », par une forte consommation de type « snacking » et produits transformés (Yuan et al., 2017). Des scores élevés sur un profil alimentaire donné indiquent une adhésion plus importante à ce profil (et inversement). Par construction, ces profils sont indépendants et chaque mère présente un score pour chacun des deux profils retenus.

### **Variables d'ajustement**

A la naissance, l'âge gestationnel, l'âge de la mère, la parité et le centre de recrutement ont été collectés à partir des dossiers médicaux. La prématurité a été définie par un âge gestationnel inférieur à 37 SA.

### **2. Population d'étude**

Parmi les 1 907 enfants inclus dans la cohorte EDEN, 407 ont été exclus pour cause de données manquantes sur une ou plusieurs variables d'intérêts (poids ou taille de naissance, niveau d'études maternel, médiateurs ou variables d'ajustements). L'échantillon final était composé de 1 500 enfants.

### 3. Analyses statistiques

Les participants exclus de l'analyse ont été comparés à la population d'étude. Les caractéristiques de la population ont été décrites à la naissance selon les trois groupes de niveau d'études maternel. Des tests du Chi-2 et des ANOVA ont été réalisés pour les analyses bivariées.

Comme mentionné précédemment, la méthode contrefactuelle développée par Lange et al. (Lange et al., 2013) a été utilisée pour conduire les analyses de médiation. Pour sélectionner les médiateurs de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille de naissance, des analyses de médiation ont été conduites sur chaque médiateur candidat séparément, les uns des autres. Les quatre facteurs candidats suivants ont été sélectionnés *a priori* : l'IMC pré-gestationnel, le tabac, les symptômes dépressifs et les profils alimentaires pendant la grossesse. L'indépendance entre chaque médiateur a été testée conditionnellement à l'exposition et aux facteurs d'ajustements, en effectuant une régression multiple d'un médiateur sur l'autre, ajustée sur l'exposition et les facteurs de confusion. Lorsqu'une association statistiquement significative était observée entre deux médiateurs candidats, la méthode des résidus a été utilisée pour obtenir des variables indépendantes et vérifier les hypothèses du modèle. Autrement dit, les résidus de la régression du médiateur sur l'autre ont été utilisés comme nouvelle variable et une analyse de médiation simple a été conduite sur cette dernière. Chaque médiateur candidat significatif a été inclus dans deux modèles marginaux structuraux (l'un pour le poids, l'autre pour la taille) pour évaluer l'effet joint des médiateurs sélectionnés dans l'association entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille de naissance. Pour obtenir des intervalles de confiance à 95% robustes, on a utilisé une approche par bootstrap avec 5 000 répliques. Les analyses ont été ajustées sur le centre, la parité, la taille et l'âge maternel.

Comme les analyses ont été conduites sur une base de données sans données manquantes sur les 5 médiateurs (Population B, **Figure V.1**), la première analyse de sensibilité a été réalisée

sur une base de données ne comportant aucune donnée manquante sur les médiateurs sélectionnés dans l'analyse finale (Population A, **Figure V.1**). La seconde analyse de sensibilité a exclu les 84 enfants nés prématurés de l'échantillon (Population C, **Figure V.1**). Le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) a été utilisé pour toutes les analyses, excepté pour les analyses de médiation, qui ont été menées avec le logiciel R v3.4.2, comme suggéré par Lange et al. (Lange et al., 2013). Les graphiques ont également été réalisés avec le logiciel R v3.4.2. Le niveau de significativité a été fixé à  $P \leq 0,05$ .

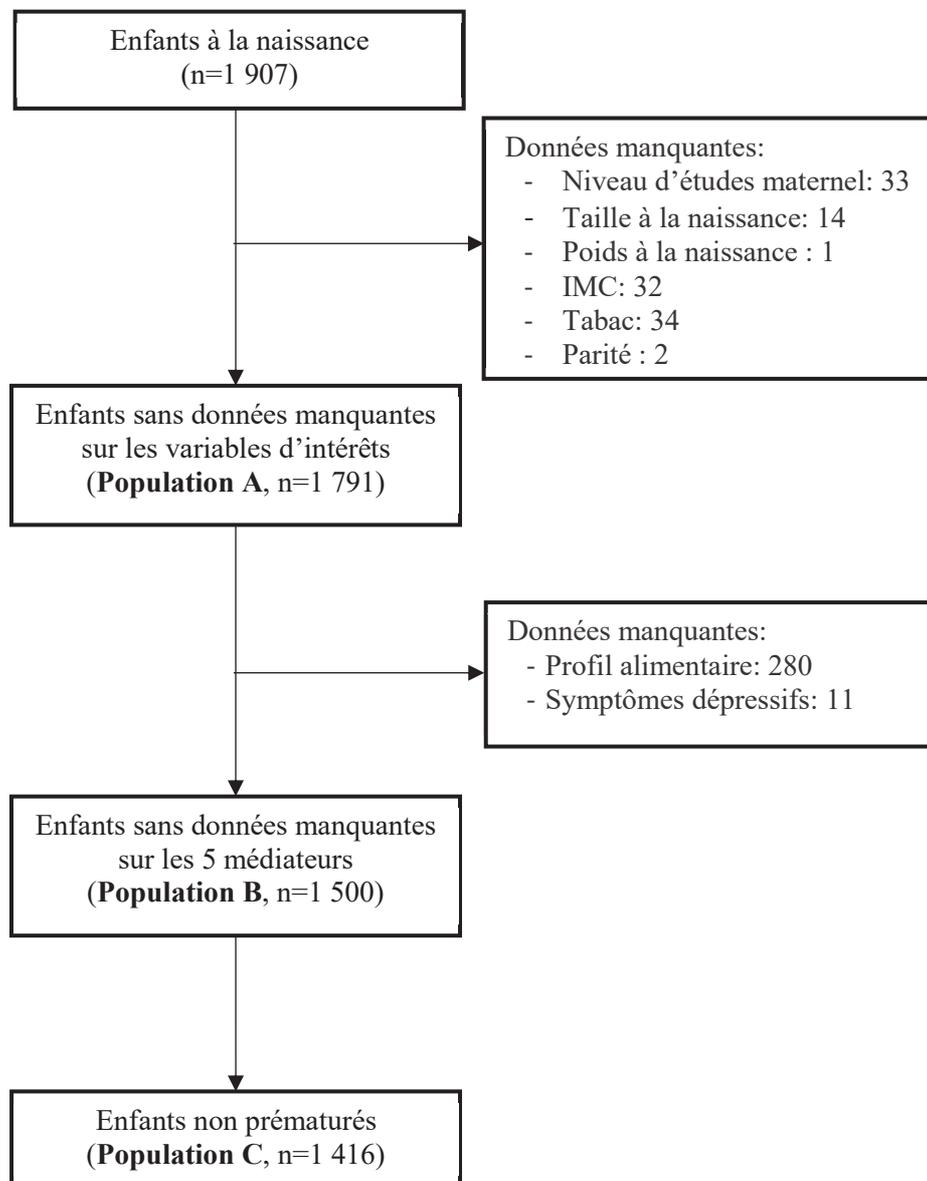


Figure V.1 : Diagramme de flux de la population incluse. Cohorte EDEN.

### III. Résultats

#### 1. Comparaison de la population incluse à celle exclue

Les mères exclues de l'analyse (n=407) avaient un niveau d'études plus bas et plus souvent eu des symptômes dépressifs que celles incluses (**Tableau V.1**). Elles étaient également plus souvent en situation d'insuffisance pondérale ou d'obésité. En revanche, elles ne différaient pas selon leur statut tabagique pendant la grossesse. Aucune différence statistique n'a été observée concernant les z-scores de poids et taille à la naissance entre les enfants inclus et exclus des analyses (**Tableau V.1**).

#### 2. Caractéristiques de la population d'étude

Dans la population sélectionnée pour l'analyse, des gradients positifs ont été observés entre le niveau d'études maternel et l'âge, la primiparité et la taille de la mère, mais également avec les z-scores de poids et taille de l'enfant (**Tableau V.2**). Ainsi, en moyenne, les femmes ayant un niveau d'études bas accouchaient à 28,1 ans alors que celles ayant un niveau d'études intermédiaire ou élevé avaient 29,4 et 30,8 ans, respectivement. Le z-score de poids de naissance évoluait de -0,15 chez les enfants ayant une mère de bas niveau d'études à 0,06 chez ceux ayant une mère plus éduquée. Pour le z-score de taille de naissance, on observait une évolution de 0,10 à 0,41 lorsqu'on comparait les enfants de niveau d'études bas à ceux de niveau d'études élevé (**Tableau V.2**). Un bas niveau d'études était associé à un âge gestationnel plus faible.

**Tableau V.1 : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse.**

	<b>Exclus (n=407)</b>	<b>Inclus (n=1 500)</b>	
	<b>% (n) ou moy ± écart-type</b>		<b>P</b>
<b>Centre, Poitiers</b>	54,3 (221)	49,1 (721)	<b>0,0257</b>
<b>Z-score de poids de naissance<sup>1</sup></b>	-0,04 ± 1,0	-0,03 ± 1,0	0,83
<b>Z-score de taille de naissance<sup>1</sup></b>	0,27 ± 0,9	0,29 ± 0,9	0,70
<b>Sexe, filles</b>	50,1 (202)	46,7 (701)	0,23
<b>Prématurité, oui</b>	6,4 (26)	5,6 (84)	0,53
<b>Age gestationnel</b>	39,1 ± 2,1	39,3 ± 1,6	0,0616
<b>Taille de la mère, cm</b>	163,1 ± 6,3	163,6 ± 6,1	0,17
<b>Age à l'accouchement, années</b>	29,2 ± 5,1	29,6 ± 4,8	0,18
<b>Parité, oui</b>	44,5 (179)	44,5 (668)	0,99
<b>Niveau d'études maternel</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Bas	42,0 (157)	25,5 (383)	
Intermédiaire	32,1 (120)	41,7 (626)	
Elevé	25,9 (97)	32,7 (491)	
<b>Symptômes dépressifs, oui</b>	13,8 (54)	7,7 (115)	<b>0,0002</b>
<b>Tabac pendant la grossesse</b>			0,76
Non	71,9 (258)	73,7 (1 105)	
Uniquement pendant le 1er trimestre	8,1 (29)	7,9 (119)	
Pendant la grossesse	20,1 (72)	18,4 (276)	
<b>IMC pré-gestationnel</b>			<b>0,0061</b>
Insuffisance pondérale	11,2 (41)	8,0 (120)	
Corpulence normale	59,1 (217)	66,5 (997)	
Surpoids	17,4 (64)	17,7 (265)	
Obésité	12,3 (45)	7,9 (118)	

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

**Tableau V.2 : Caractéristique de la population à la naissance. Cohorte EDEN (n= 1 500).**

	Niveau d'études maternel			P
	Bas (n=383)	Intermédiaire (n=626)	Elevé (n=491)	
	% (n) ou moy ± écart-type			
Centre, Poitiers	56,9 (218)	48,2 (302)	40,9 (201)	<b>&lt;0,0001</b>
Z-score de poids <sup>1</sup>	-0,15 ± 1,0	-0,03 ± 1,0	0,06 ± 0,9	<b>0,0076</b>
Z-score de taille <sup>1</sup>	0,10 ± 1,0	0,30 ± 0,9	0,41 ± 0,9	<b>&lt;0,0001</b>
Sexe, filles	44,7 (171)	47,6 (298)	47,3 (232)	0,63
Prématurité, oui	6,8 (26)	4,5 (28)	6,1 (30)	0,25
Age gestationnel	39,0 ± 1,9	39,4 ± 1,5	39,3 ± 1,5	<b>0,0004</b>
Taille de la mère, cm	162,3 ± 5,8	163,4 ± 6,4	164,8 ± 5,8	<b>&lt;0,0001</b>
Age de la mère, années	28,1 ± 5,7	29,4 ± 4,6	30,8 ± 4,0	<b>&lt;0,0001</b>
Primipare, oui	39,4 (151)	48,1 (301)	44,0 (216)	<b>0,03</b>
Symptômes dépressifs, oui	10,7 (41)	7,8 (49)	5,1 (25)	<b>0,01</b>
Tabac pendant la grossesse				<b>&lt;0,0001</b>
Non	56,9 (218)	75,2 (471)	84,7 (416)	
Seulement pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre	7,8 (30)	9,0 (56)	6,7 (33)	
Pendant la grossesse	35,3 (135)	15,8 (99)	8,6 (42)	
IMC pré-gestationnel				<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance pondérale	9,6 (37)	7,5 (47)	7,4 (36)	
Corpulence normale	59,3 (227)	63,2 (396)	76,2 (374)	
Surpoids	21,7 (83)	20,0 (125)	11,6 (57)	
Obésité	9,4 (36)	9,3 (58)	4,8 (24)	
Profil « Healthy »	-0,2 ± 1,0	-0,1 ± 0,9	0,2 ± 1,0	<b>&lt;0,0001</b>
Profil « Western »	0,4 ± 1,2	-0,0 ± 0,9	-0,3 ± 0,8	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

Alors que le profil « Healthy » était associé positivement au niveau d'études maternel, le profil « Western », les symptômes dépressifs et la consommation de tabac pendant la grossesse étaient associés négativement à ce dernier (**Tableau V.2**). On observait environ 5% de femmes ayant eu des symptômes dépressifs pendant la grossesse chez celles ayant un niveau d'études élevé contre 11% chez celles ayant un bas niveau d'études. La relation entre l'IMC et le niveau d'études était plus complexe. On observait proportionnellement plus de femmes maigres chez les femmes de niveau d'études bas, comparativement aux femmes ayant un niveau intermédiaire ou élevé (9,6% vs. 7,5% ou 7,4%). On observait également une plus forte

prévalence de femmes en surpoids ou obèses chez les femmes de niveaux bas ou intermédiaire que chez les femmes de niveau d'études élevé (Tableau V.2).

**Tableau V.3 : Associations entre z-scores de naissance et médiateurs candidats. Cohorte EDEN (n= 1 500).**

	Z-score de poids <sup>1</sup>		Z-score de taille <sup>1</sup>	
	moy ± écart-type ou n (%)	P	moy ± écart-type ou n (%)	P
<b>Symptômes dépressifs</b>		0,860		0,244
Non	-0,03 ± 0,95		0,30 ± 0,91	
Oui	-0,02 ± 1,08		0,19 ± 1,03	
<b>Tabac pendant la grossesse</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Non	0,05 ± 0,93		0,39 ± 0,88	
Seulement pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre	-0,06 ± 0,91		0,19 ± 0,87	
Pendant la grossesse	-0,35 ± 1,01		-0,06 ± 0,97	
<b>IMC pré-gestationnel</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance pondérale	-0,41 ± 0,92		-0,01 ± 1,00	
Corpulence normale	-0,06 ± 0,93		0,28 ± 0,90	
Surpoids	0,09 ± 1,01		0,45 ± 0,95	
Obésité	0,27 ± 0,96		0,41 ± 0,84	
	<b>Corr<sup>2</sup></b>	<b>P</b>	<b>Corr<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Profil « Healthy »</b>	0,06	<b>0,013</b>	0,05	<b>0,006</b>
<b>Profil « Western »</b>	-0,07	0,056	-0,11	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008) ; <sup>2</sup> Corrélations de Pearson.

Les symptômes dépressifs n'étaient pas associés au z-score de poids et de taille de naissance (Tableau V.3). Le tabac pendant la grossesse était négativement associé au z-score de poids et taille de naissance, alors que l'IMC était positivement associé à ces deux derniers. Enfin, les profils « Healthy » et « Western » étaient, respectivement, positivement et négativement corrélés au z-scores de naissance (Tableau V.3).

### 3. Analyses de médiation simple

Chez les enfants ayant une mère de niveau d'études bas, comparé à ceux de mère de niveau intermédiaire, les effets indirects du tabac pendant la grossesse étaient significatifs pour le poids et la taille, ce qui suggérait que le tabac était un médiateur des associations entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille (Tableau V.4). Pareillement, l'IMC pré-gestationnel

étaient un médiateur de ces relations, alors que le profil « Western » l'était seulement pour la taille de naissance. Cependant, le profil alimentaire était fortement lié à l'IMC pré-gestationnel et au tabac pendant la grossesse, nous avons donc réalisé une analyse de médiation en utilisant les résidus de la régression du profil « Western » sur l'IMC, le tabac et les facteurs de confusion, comme nouveau médiateur. Cette nouvelle variable, qui évaluait la variabilité du profil alimentaire indépendamment de ces autres facteurs, n'était pas apparue comme un médiateur potentiel (**Tableau V.4**) : l'analyse de médiation multiple n'a donc inclus que l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse.

**Tableau V.4 : Effets naturel indirects [  $\beta$  et IC à 95%] des médiateurs candidats de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de naissance. Cohorte EDEN (n= 1 500).**

	Z-score de poids <sup>1</sup>		Z-score de taille <sup>1</sup>	
	Niveau d'études maternel		Niveau d'études maternel	
	Bas vs. Intermédiaire	Elevé vs. Intermédiaire	Bas vs. Intermédiaire	Elevé vs. Intermédiaire
Symptômes dépressifs	0,00 [-0,01 ; 0,01]	-0,00 [-0,01 ; 0,01]	-0,00 [-0,01 ; 0,01]	0,00 [-0,01 ; 0,01]
Tabac pendant la grossesse	<b>-0,07 [-0,11 ; -0,04]</b>	<b>0,03 [0,01 ; 0,05]</b>	<b>-0,08 [-0,12 ; -0,05]</b>	<b>0,03 [0,02 ; 0,06]</b>
IMC pré-gestationnel	-0,00 [-0,03 ; 0,02]	<b>-0,03 [-0,06 ; -0,01]</b>	-0,00 [-0,02 ; 0,02]	<b>-0,03 [-0,05 ; -0,01]</b>
Profil « Healthy »	-0,00 [-0,01 ; 0,00]	0,01 [-0,01 ; 0,02]	0,00 [-0,00; 0,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
Profil « Western »	-0,02 [-0,04 ; 0,00]	0,01 [-0,00; 0,02]	<b>-0,02 [-0,05; -0,01]</b>	<b>0,01 [0,00; 0,02]</b>
Résidus profil « Western » <sup>2</sup>	-	-	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,00 [-0,00; 0,01]

Ajusté sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. <sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008); <sup>2</sup>Résidus de la régression du profil « Western » sur l'IMC pré-gestationnel, le tabac pendant la grossesse et les variables d'ajustements.

#### 4. Analyses de médiation multiple

L'analyse de médiation conduite sur les z-scores de poids de naissance a montré un effet total négatif (-0,14) du niveau d'études maternel sur le z-score de poids de naissance, lorsqu'on comparait les enfants ayant une mère de bas niveau d'études à ceux de mère ayant un niveau d'études intermédiaire (**Figure V.2**). L'effet naturel indirect passant par le tabac était également négatif avec une différence de 0,07. Il n'y avait pas d'effet naturel direct ou indirect passant par l'IMC pré-gestationnel. Le tabac pendant la grossesse médiait 52% de la relation entre le niveau d'études maternel et le poids de naissance. Des résultats similaires ont été observés avec la taille de naissance, avec un pourcentage de médiation plus faible (37%, **Figure V.2**).

La comparaison des enfants de mère ayant un niveau d'études élevé par rapport à ceux ayant une mère de niveau intermédiaire n'a pas montré d'effet, total ou direct, du niveau d'études maternel sur le poids ou la taille de naissance (**Figure V.2**). Cependant, des effets naturels indirects passant par l'IMC et le tabac ont été observés : ils agissaient de façon opposée pour le poids comme pour la taille (0,03 différence de z-score : positive et négative, respectivement, **Figure V.2**). Cette opposition expliquait l'absence d'effet total.

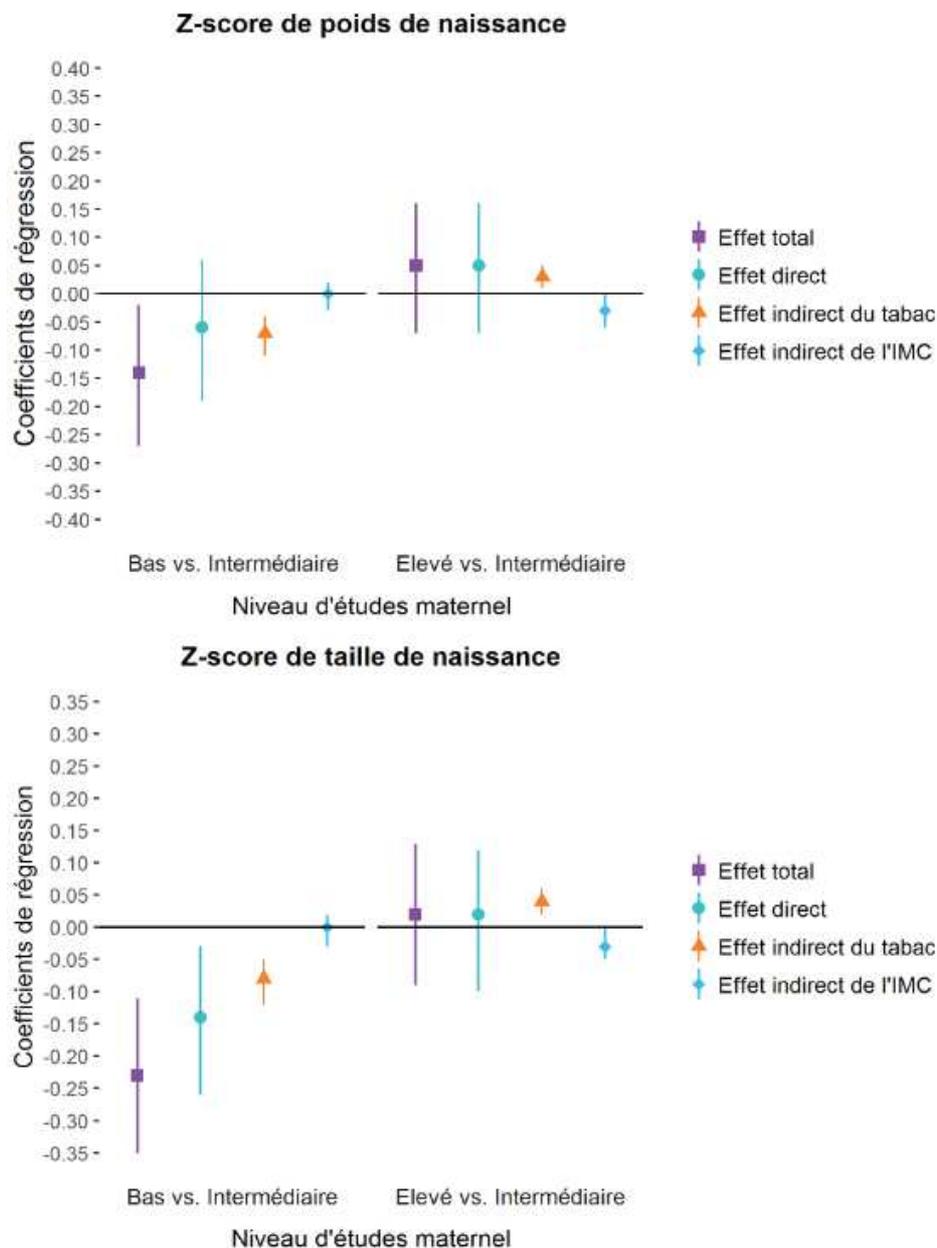


Figure V.2 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, lorsque l'on considère le tabac et l'IMC comme médiateurs. Analyses ajustées sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Cohorte EDEN (n= 1 500).

### 5. Analyses de sensibilité

#### Base sans données manquantes sur l'IMC et le tabac uniquement

Comme on peut le voir sur la **Figure V.3**, les résultats étaient comparables lorsqu'on utilisait la base sans données manquantes pour tous les médiateurs ou la base sans données manquantes sur l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse uniquement (n=1 791). Les effets

médiateurs du tabac et de l'IMC étaient très similaires ou un peu supérieur pour l'échantillon maximum, excepté pour le tabac dans l'association avec le poids, lorsqu'on comparait les enfants de mère de niveau d'études bas vs. intermédiaire. En effet, le tabac médiait 52% dans l'échantillon principal contre 76% dans l'échantillon maximal.

#### **Base sans les enfants nés prématurés**

Les résultats étaient très similaires après l'exclusion des enfants prématurés (**Figure V.4**). Ainsi, les pourcentages de médiation du tabac et de l'IMC pré-gestationnel étaient quasiment identique à ceux trouvés dans l'échantillon principal.

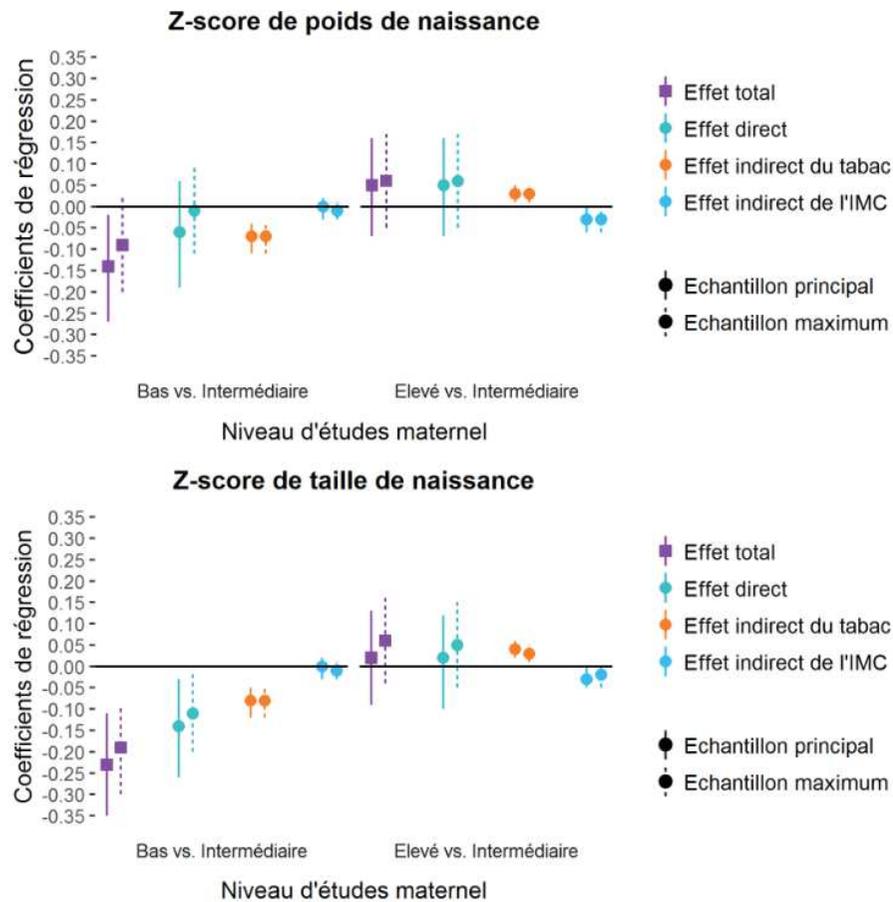


Figure V.3: Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, ajustés sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Comparaison entre la base de données sans données manquantes sur tous les médiateurs et celles sans données manquantes pour l'IMC et le tabac. Cohorte EDEN (n= 1 791).

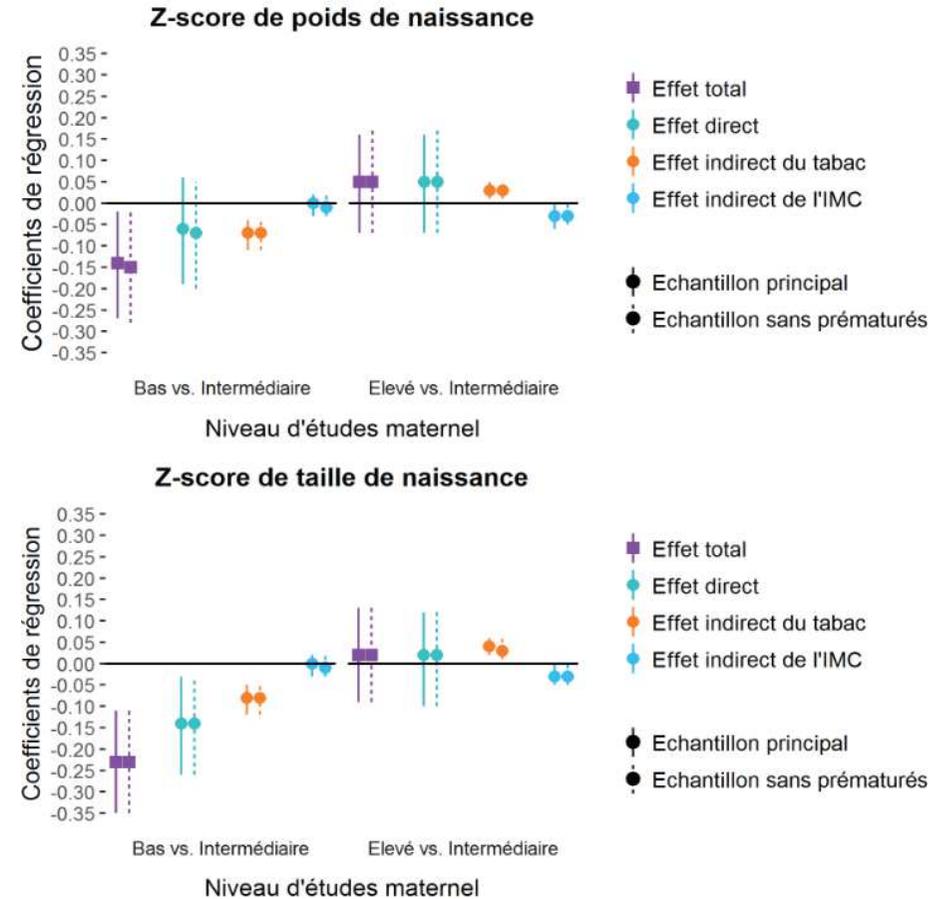


Figure V.4 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, ajustés sur le centre, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Comparaison entre la base de données avec et sans prématurés. Cohorte EDEN (n= 1 416).

## **IV. Discussion**

Cette étude a permis d'apporter de nouvelles connaissances concernant les facteurs prénataux modifiables impliqués dans le gradient social du poids et de la taille à la naissance, grâce à une méthode de médiation multiple adaptée.

Le tabac pendant la grossesse et l'IMC pré-gestationnel expliquaient en partie les associations entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, mais ils agissaient de façon différente selon les niveaux d'études comparés.

### **1. Médiateurs du poids et de la taille**

La disparition de l'effet indirect du profil « Western » lorsqu'on a utilisé les résidus suggérait qu'il n'y avait pas de médiation de ce profil indépendamment de l'IMC et du tabac. De plus, le profil « Healthy » et les symptômes dépressifs pendant la grossesse n'expliquaient pas non plus l'association entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille à la naissance dans cette étude. Ces résultats sont originaux car, à notre connaissance, aucune autre étude n'a investigué le rôle médiateur de ces deux facteurs. Ce manque de littérature peut toutefois refléter un biais de publication. Par ailleurs, les symptômes dépressifs et les consommations alimentaires sont sujets à des erreurs de mesures plus fortes que l'IMC et le tabac, ce qui a pu réduire la puissance statistique disponible pour étudier ces deux médiateurs. En effet, le score CES-D est un test de dépistage, et non pas de diagnostic ; et les profils alimentaires ont été évalués rétrospectivement en s'intéressant à l'alimentation pendant le dernier trimestre de grossesse, ce qui a pu induire un biais de mémoire. De nouvelles recherches sont ainsi nécessaires afin de confirmer nos résultats. Il n'est pas non plus exclu que des médiateurs de la relation entre le niveau d'études et le poids et la taille de naissance soient davantage le stress ou la balance énergétique pendant la grossesse, plutôt que la dépression et les profils alimentaires pendant la grossesse.

Conformément à d'autres études (Jansen et al., 2009; Mortensen et al., 2009; van den Berg et al., 2012), le tabac pendant la grossesse médiait environ 52% de l'association entre le niveau

d'études maternel et le poids de naissance, lorsqu'on comparait les enfants ayant une mère de niveau bas à ceux ayant une mère de niveau intermédiaire. La relation était différente lorsqu'on comparait les niveaux élevés aux niveaux intermédiaires : l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse médiaient l'association mais leurs effets indirects s'opposaient et s'annulaient. Mortensen et al. (Mortensen et al., 2009) a également montré que l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse médiaient l'association de façon opposée dans chaque strate du niveau d'études (les relations ne différaient cependant pas que l'on compare les niveaux d'études bas ou élevés au niveau intermédiaire). Dans la présente étude, les résultats de médiation observés avec la taille de naissance étaient cohérents avec ceux du poids et complétaient ainsi les connaissances concernant le gradient social des paramètres anthropométriques à la naissance.

La méthode proposée par Lange et al. (Lange et al., 2013) nous a permis d'investiguer le niveau d'études maternel en trois catégories et d'observer des effets différentiels entre chaque catégorie, ce qui permet d'appréhender la notion de gradient. Cependant, le manque d'effet de médiation de l'IMC pré-gestationnel entre les niveaux d'études bas et intermédiaire doit être confirmé dans une cohorte ayant une variabilité sociale plus forte. En effet, les femmes de ces deux sous-groupes d'EDEN étaient très similaires en termes d'IMC pré-gestationnel.

Le fait que l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse s'annulaient est un résultat important. Cela signifie qu'un nourrisson né d'une mère fumeuse en surpoids a le même poids et la même taille de naissance qu'un nouveau-né d'une mère non fumeuse ayant un poids normal. Dans le premier cas, la croissance du fœtus résultera d'une restriction de croissance, due au tabac, masquée par une croissance plus rapide, due à l'obésité maternelle (6% des femmes EDEN sont à la fois fumeuses et en situation d'obésité) ; la taille de naissance sera alors considérée comme normale, comme résultat d'une trajectoire de croissance optimale, alors qu'elle résulte d'un contexte in-utéro doublement défavorable. Pour chaque poids de naissance,

les différentes causes qui le produisent affectent la croissance ultérieure, le développement et la santé de façon socialement différenciée. Des études complémentaires s'intéressant à des biomarqueurs métaboliques dans le sang du cordon, pourraient contribuer à confirmer ou non nos hypothèses.

## 2. Possibles explications des mécanismes impliqués

Le tabac pendant la grossesse peut affecter le poids ou la taille de naissance par différents mécanismes. Il peut conduire à une vasoconstriction et à une augmentation des taux de carboxyhémoglobine dans le sang maternel et fœtal (Wickstrom, 2007), responsables d'hypoxie fœtale. L'exposition au tabac pendant la grossesse est aussi suspectée de modifier la régulation de l'expression des gènes fœtaux en altérant la méthylation de l'ADN et l'expression des microARN (Knopik et al., 2012). Ces modifications épigénétiques pourraient affecter le développement du fœtus (Engel et al., 2014; Kupers et al., 2015; Rogers, 2019). Le surpoids ou l'obésité maternelle sont associés à une augmentation du poids de naissance du nouveau-né (Gaudet et al., 2014). Les mères présentant un IMC élevé ont des taux de glucose (Harmon et al., 2011) et de lipides dans le sang supérieurs à ceux ayant un IMC normal. Ces nutriments sont alors disponibles pour le fœtus en plus grande quantité. L'augmentation des sécrétions d'insuline par le pancréas du fœtus, en réponse au glucose circulant, accélère la croissance fœtale (Hapo Study Cooperative Research Group, 2009).

L'IMC pré-gestationnel et la consommation de tabac sont des facteurs modifiables. Deux revues ont montré qu'il existait déjà des stratégies efficaces pour réduire l'IMC maternel et la consommation de tabac pendant la grossesse (M. Johnson et al., 2016; Lancaster et al., 2000; Lumley et al., 2009). Notamment, les interventions ciblant simultanément l'alimentation et l'activité physique ont montré une réduction de poids plus importante que celles s'intéressant à uniquement l'un ou l'autre de ces facteurs (M. Johnson et al., 2016). Concernant l'arrêt du tabac, les interventions basées sur des conseils de médecin, des consultations individuelles ou

collectives et les interventions proposant le remplacement de la nicotine ont été jugées comme efficaces (Lancaster et al., 2000). Il est toutefois important de s'attacher à adapter ces interventions aux spécificités des différentes populations visées, afin de ne pas creuser les inégalités sociales existantes.

La cohérence de nos résultats pour le poids et la taille de naissance suggèrent que la prévention de l'obésité ou du tabagisme pendant la grossesse des futures mères est susceptible d'influencer favorablement, et simultanément, le poids et la taille du nouveau-né.

### 3. Forces et limites

Les limites de l'étude incluent notre incapacité à prendre en compte tous les médiateurs potentiels. En effet, nous n'avons pas expliqué totalement la relation entre le niveau d'études et le poids (et la taille) de naissance. Par exemple, nous n'avons pas étudié la prise en charge des femmes pendant leur grossesse, supposée améliorer la surveillance fœtale et aider à prévenir des anomalies de croissance. Les mères de la cohorte EDEN sont cependant très homogènes par rapport à ce critère puisqu'elles ont été incluses dans l'étude lors d'une visite à la maternité avant la 24<sup>e</sup> SA. Le stress pendant la grossesse et le tabagisme passif (via le père par exemple) pourraient également être des médiateurs à explorer, mais n'ont pas été mesurés avec suffisamment de précision dans cette étude.

La classification de l'IMC pré-gestationnel repose sur une mesure de poids auto-reportée. Bien que les femmes sous estiment souvent leur poids pré-gestationnel, de façon plus importante lorsqu'elles sont en surpoids ou obèse (Bannon et al., 2017), des études ont montré que cela n'affectait pas de façon importante la classification de l'IMC (Bannon et al., 2017; Holland et al., 2013). De plus, les valeurs de poids pré-gestationnel ont été précédemment validés au sein de l'étude, en utilisant des mesures de poids collectés tout au long de la grossesse (Diouf et al., 2014).

La présence de biais de sélection à l'inclusion, comme c'est souvent le cas dans des études de cohorte, a des implications pour la généralisation des résultats. Nous pouvons supposer qu'une meilleure représentation des familles en situation de précarité à l'inclusion aurait fourni une plus grande variabilité et donc plus de puissance pour atteindre nos objectifs.

La méthode que nous avons utilisée pour conduire les analyses de médiation est pertinente et adaptée. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de code permettant de réaliser des imputations multiples pour traiter les données manquantes. Bien qu'il y ait environ 20% de données manquantes dans l'analyse principale, les analyses de sensibilité sur la population B, qui incluent 6% de données manquantes, ont donné des résultats similaires. La méthode de Lange et al. (Lange et al., 2013) repose par ailleurs sur différentes hypothèses, notamment sur l'absence de facteurs de confusion non mesurés entre les différentes associations. Une confusion résiduelle non prise en compte ne peut être exclue. L'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse peuvent être des proxys d'autres facteurs liés à un mode de vie non optimal vis-à-vis de la santé périnatale. Notons que nos données vérifient l'hypothèse principale de la méthode : l'IMC pré-gestationnel et le tabac sont statistiquement indépendants conditionnellement au niveau d'études.

En examinant la stabilité des estimations des analyses de médiation simple, multiple et des analyses de sensibilité, nos résultats apparaissent robustes. En outre, les données sont issues d'une cohorte de naissance prospective : l'identification des médiateurs de l'association longitudinale entre le niveau d'études maternel et les paramètres de naissance constitue une force importante de l'étude. A notre connaissance, celle-ci est la première à étudier la taille de naissance, apportant ainsi de nouvelles connaissances à la littérature existante. Finalement, une originalité de ce travail par rapport à la plupart des études de médiation dans la littérature est la définition du niveau d'études maternel en 3 catégories, qui nous a permis de mettre en évidence des associations différentes selon les catégories du niveau d'études comparés.

## **V. Conclusion**

Parmi les facteurs modifiables examinés, les profils alimentaires et les symptômes dépressifs ne médiaient pas l'association positive entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille à la naissance, contrairement à l'IMC pré-gestationnel et au tabac pendant la grossesse. Ces deux derniers facteurs agissaient toutefois de façon opposée, masquant ainsi à quel point la croissance prénatale était socialement différenciée. Bien que ces résultats originaux nécessitent d'être répliqués dans des échantillons socialement plus diversifiés, ils suggèrent que promouvoir un poids pré-gestationnel sain et prévenir le tabagisme pendant la grossesse sont des axes pertinents à inscrire dans des interventions de santé publique visant à combattre les inégalités sociales de croissance fœtale et ainsi contribuer à réduire la transmission intergénérationnelle des inégalités socioéconomiques de santé

# **Chapitre VI : Analyse de médiation dans la cohorte Elfe**

---

Ce chapitre est un chapitre exploratoire de réplication des analyses du chapitre précédent au sein d'une cohorte Elfe.



## I. Contexte

Comme on a pu le voir dans le **Chapitre V**, nos analyses ont confirmé les rôles médiateurs de l'IMC et du tabac pendant la grossesse. Cependant, nous avons observé que ces médiateurs agissaient de façon opposée lorsqu'on comparait les nouveau-nés ayant une mère de niveau d'études élevé vs. intermédiaire, ce qui n'était pas le cas chez les enfants de mère de niveau d'études bas vs. intermédiaire (Ballon et al., 2019). Cette nuance selon le niveau d'étude, à notre connaissance encore jamais décrite dans la littérature, demandait à être vérifiée en répliquant les analyses dans une cohorte française plus importante et plus socialement diversifiée.

L'objectif de ce travail exploratoire était donc d'examiner si l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse médiaient, de la même façon, l'association positive entre le niveau d'études maternel et le poids et la taille du nouveau-né à la naissance dans la cohorte Elfe.

## II. Méthodes

### 1. Données analysées

Cette étude repose sur les données de la cohorte Elfe, présentée dans le **Chapitre II, Partie III et IV**. Le niveau d'études maternel, les z-scores de poids et taille de naissance et l'IMC pré-gestationnel ont été définis de la même façon que précédemment. Le tabagisme pendant la grossesse a été approché à l'aide d'une variable binaire. A la naissance, l'âge gestationnel, l'âge et le pays de naissance de la mère et la parité ont été collectés à partir des dossiers médicaux. La prématurité a été définie par un âge gestationnel strictement inférieur à 37 SA.

### 2. Population d'étude

Parmi les 18 329 enfants inclus dans la cohorte Elfe, 4 113 ont été exclus pour cause de données manquantes sur une ou plusieurs variables d'intérêts (poids ou taille de naissance, niveau

d'études maternel, médiateurs ou variables d'ajustements). L'échantillon final était composé de 14 216 enfants.

### 3. Analyses statistiques

Les participants exclus de l'analyse ont été comparés à la population d'étude. Les caractéristiques de la population d'étude ont été décrites à la naissance selon les trois groupes de niveau d'études maternel. Des tests du Chi-2 et des ANOVA ont été réalisés pour les analyses bivariées. Les analyses de médiation ont été menées à l'aide de la méthode de Lange et al (Lange et al., 2013). Ce travail étant un travail de réplification exploratoire, nous avons conduit cette analyse de médiation en faisant l'hypothèse d'indépendance entre l'IMC et le tabagisme, comme c'était le cas dans l'étude reposant sur EDEN. L'écart à cette hypothèse dans Elfe nécessitera d'être investiguée dans le cadre de travaux ultérieurs plus approfondis. Pour obtenir des intervalles de confiance à 95% robustes, nous avons utilisé une approche par bootstrap avec 5000 réplifications. Les analyses ont été ajustées sur le pays de naissance, la parité, la taille et l'âge maternel.

Le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) a été utilisé pour toutes les analyses, excepté pour les analyses de médiation, qui ont été menées avec le logiciel R v3.4.2. Les graphiques ont également été réalisés avec le logiciel R v3.4.2. Le niveau de significativité a été fixé à  $P \leq 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1. Comparaison de la population incluse à celle exclue

Les mères exclues de l'analyse (n=4 113) étaient plus jeunes (âge : 30,4 vs. 30,9 ans). Elles avaient moins souvent un diplôme intermédiaire et plus souvent un diplôme élevé que celles incluses (**Tableau VI.1**). Elles ne différaient pas selon leur statut tabagique pendant la grossesse ou leur IMC pré-gestationnel. Les enfants exclus de l'analyse avaient un z-score de naissance plus faible et étaient plus souvent nés prématurés que les autres (**Tableau VI.1**).

**Tableau VI.1 : Comparaison de la population incluse à celle exclue de l'analyse.**

	Exclus (n=4 113)	Inclus (n=14 216)	P
	% (n) ou moy ± écart-type		
<b>Z-score de poids de naissance<sup>1</sup></b>	-0,01 ± 1,0	0,07 ± 1,0	<b>0,0014</b>
<b>Z-score de taille de naissance<sup>1</sup></b>	-0,01 ± 1,0	-0,01 ± 1,0	0,81
<b>Sexe, filles</b>	48,7 (1 955)	48,6 (6 905)	0,90
<b>Prématurité, oui</b>	8,6 (319)	4,7 (668)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Age gestationnel</b>	39,3 ± 1,7	39,6 ± 1,4	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Taille de la mère, cm</b>	164,8 ± 6,2	165,0 ± 6,3	0,08
<b>Age à l'accouchement, années</b>	30,4 ± 5,2	30,7 ± 5,0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Primipare, oui</b>	45,2 (1 767)	44,5 (6 327)	0,46
<b>Niveau d'études maternel</b>			<b>0,0016</b>
Bas	22,0 (485)	22,9 (3 248)	
Intermédiaire	37,9 (836)	41,0 (5 827)	
Élevé	40,1 (883)	36,1 (5 141)	
<b>Tabac pendant la grossesse, oui</b>	20,6 (779)	20,0 (2 845)	0,43
<b>IMC pré-gestationnel</b>			0,11
Insuffisance pondérale	8,4 (310)	7,7 (1 097)	
Corpulence normale	63,1 (2 327)	65,0 (9 239)	
Surpoids	17,7 (651)	17,5 (2 481)	
Obésité	10,8 (398)	9,8 (1 399)	

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008)

#### 2. Caractéristiques de la population d'étude

Dans la population sélectionnée pour l'analyse, des gradients positifs ont été observés entre le niveau d'études maternel et l'âge, la primiparité et la taille de la mère, mais également avec les

z-scores taille de l'enfant (**Tableau VI.2**). On observait également que les enfants ayant une mère de niveau d'études bas avaient un z-score de poids de naissance plus faible que celui des enfants ayant une mère de niveau d'études intermédiaire ou élevé (**Tableau VI.2**).

**Tableau VI.2 : Description des participants selon le niveau d'études maternel. Cohorte Elfe (n= 14 216).**

	Niveau d'études maternel			P
	Bas (n= 3 248)	Intermédiaire (n=5 827)	Elevé (n=5 141)	
	% (n) ou moy ± écart-type			
Z-score de poids <sup>1</sup>	0,01 ± 1,0	0,09 ± 1,0	0,08 ± 0,9	<b>0,0002</b>
Z-score de taille <sup>1</sup>	-0,15 ± 1,0	0,01 ± 1,0	0,06 ± 1,0	<b>&lt;0,0001</b>
Sexe, filles	48,4 (1 571)	48,6 (2 833)	48,7 (2 501)	0,97
Prématurité, oui	5,6 (181)	5,0 (292)	3,8 (195)	<b>0,0003</b>
Age gestationnel	39,5 ± 1,5	39,6 ± 1,4	39,7 ± 1,4	<b>&lt;0,0001</b>
Taille de la mère, cm	163,9 ± 6,3	165,1 ± 6,3	165,7 ± 6,1	<b>&lt;0,0001</b>
Age de la mère, années	28,9 ± 6,0	30,4 ± 4,7	32,3 ± 4,0	<b>&lt;0,0001</b>
Primipare, oui	36,9 (1 199)	45,2 (2 632)	48,6 (2 496)	<b>&lt;0,0001</b>
Pays de naissance, France	83,2 (2 703)	91,3 (5 322)	88,5 (4 550)	<b>&lt;0,0001</b>
Tabac pendant la grossesse, oui	37,0 (1 203)	19,5 (1 137)	9,8 (505)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IMC pré-gestationnel</b>				<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance pondérale	9,5 (307)	6,5 (380)	7,9 (410)	
Corpulence normale	53,0 (1 722)	63,7 (3 713)	74,0 (3 804)	
Surpoids	21,9 (711)	18,8 (1 096)	4,9 (674)	
Obésité	15,6 (508)	11,0 (638)	4,9 (253)	

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

Le tabac pendant la grossesse était négativement associé au z-score de poids et taille de naissance, alors que l'IMC pré-gestationnel était positivement associé à ces deux derniers (**Tableau VI.3**). Ainsi, les enfants de mère ayant fumé pendant la grossesse avaient un z-score de poids de naissance de -0,19, contre 0,13 pour ceux dont la mère n'avait pas fumé pendant la grossesse. Les z-scores de poids de naissance évoluaient de -0,27 à 0,34 et ceux concernant la taille évoluaient de -0,27 à 0,12 selon la catégorie d'IMC pré-gestationnel.

**Tableau VI.3 : Associations entre les z-scores de naissance et les médiateurs potentiels. Cohorte Elfe (n= 14 216).**

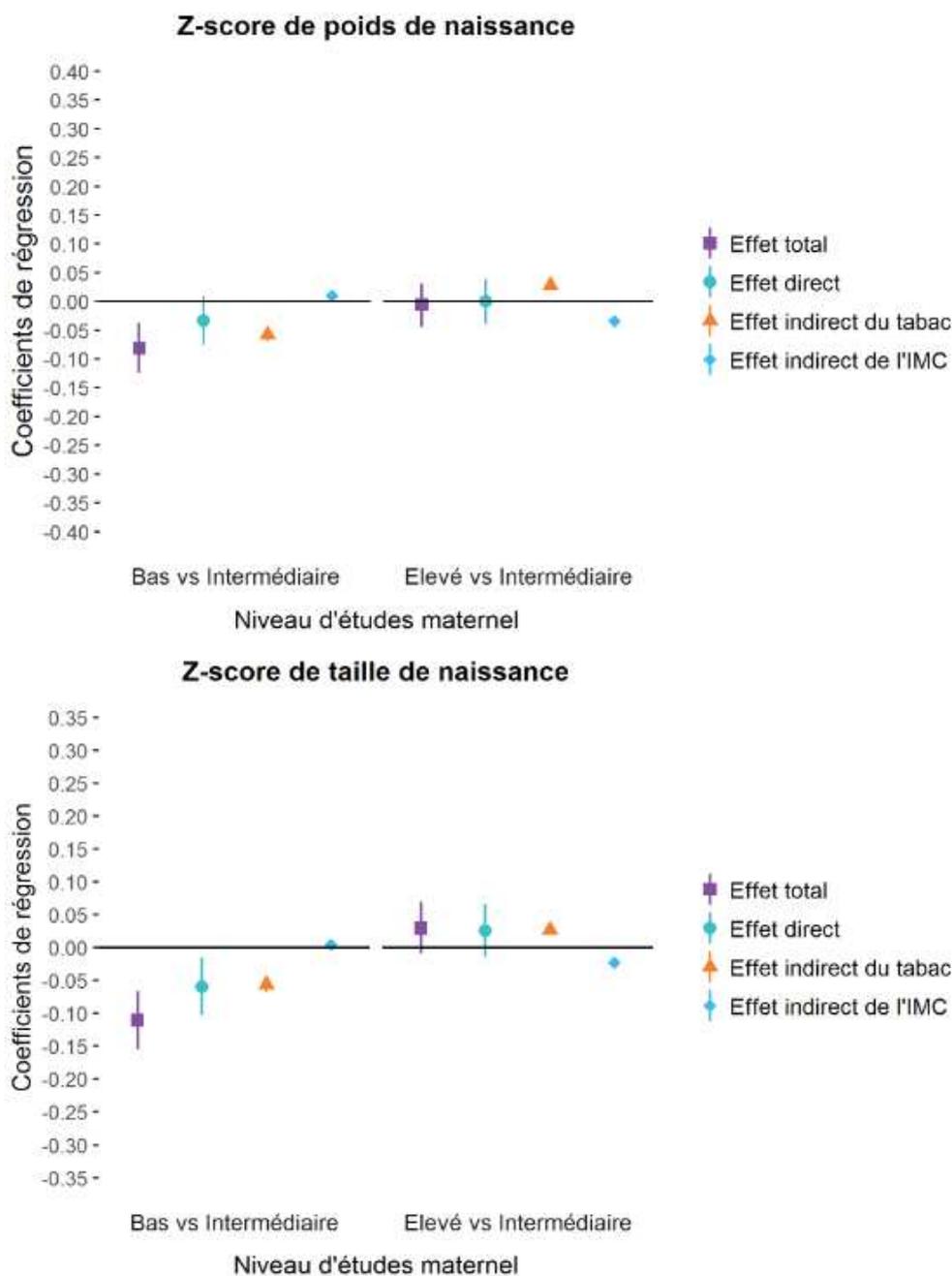
	Z-score de poids <sup>1</sup>		Z-score de taille <sup>1</sup>	
	moy ± écart-type	P	moy ± écart-type	P
<b>Tabac pendant la grossesse</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Non	0,13 ± 0,9		0,06 ± 1,0	
Oui	-0,19 ± 1,0		-0,29 ± 1,0	
<b>IMC pré-gestationnel</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Insuffisance pondérale	-0,27 ± 1,0		-0,27 ± 1,0	
Corpulence normale	0,03 ± 0,9		-0,03 ± 1,0	
Surpoids	0,22 ± 1,0		0,10 ± 1,0	
Obésité	0,34 ± 1,0		0,12 ± 1,0	

<sup>1</sup>Références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

### 3. Analyses de médiation multiple

L'analyse de médiation conduite sur les z-scores de poids de naissance a montré un effet total négatif (-0,08) du niveau d'études maternel sur le z-score de poids de naissance, lorsqu'on comparait les enfants ayant une mère de bas niveau d'études à ceux de mère ayant un niveau d'études intermédiaire (**Figure VI.1**). L'effet indirect passant par le tabac était également négatif avec une différence de -0,06, alors que celui passant par l'IMC pré-gestationnel était très proche de zéro (0,01) (**Figure VI.1**). L'effet direct n'était pas significativement différent de zéro. Les résultats concernant la taille étaient similaires, excepté pour l'effet naturel direct qui était négatif avec une différence de -0,06 et l'effet indirect passant par l'IMC pré-gestationnel, qui était absent. Ainsi, pour la taille, le tabac pendant la grossesse médiait environ 50% de l'association avec le niveau d'études.

La comparaison des enfants de mère ayant un niveau d'études élevé par rapport à ceux ayant une mère de niveau intermédiaire n'a pas montré d'effet, total ou direct, du niveau d'études maternel sur le poids ou la taille de naissance (**Figure VI.1**). Cependant, des effets naturels indirects passant par l'IMC et le tabac ont été observés : ils agissaient de façon opposée pour le poids comme pour la taille (0,03 différence de z-score : positive et négative, respectivement). Cette opposition expliquait l'absence d'effet total.



**Figure VI.1 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids et taille de naissance, lorsque l'on considère le tabac et l'IMC comme médiateurs, ajustés sur le pays de naissance, la primiparité, la taille et l'âge de la mère. Cohorte EDEN (n= 14 216).**

A titre de comparaison, la figure équivalente dans EDEN se trouve page 128.

## IV. Discussion

Cette étude, réalisée à partir des données 14 216 enfants de la cohorte Elfe, a permis de confirmer les principaux résultats obtenus à partir de la cohorte EDEN.

### 1. Médiateurs du poids et de la taille

L'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse ont été retrouvés comme des médiateurs de l'association entre le niveau d'études maternel et les z-scores de poids de naissance. Lorsqu'on comparait les enfants nés de mère ayant un niveau d'études bas par rapport à ceux ayant une mère de niveau d'études intermédiaire (Ballon et al., 2019), l'IMC pré-gestationnel n'avait pas été identifié comme médiateur dans EDEN, et son rôle médiateur était négligeable dans Elfe. Concernant la taille de naissance, les résultats étaient identiques à ceux trouvés dans la cohorte EDEN. Le tabac pendant la grossesse médiait la relation quel que soit le niveau d'études mais l'IMC pré-gestationnel expliquait la relation uniquement lorsqu'on comparait les enfants nés de mère ayant un niveau d'études élevé par rapport à ceux ayant une mère de niveau d'études intermédiaire (Ballon et al., 2019). La taille des effets indirects du tabac et de l'IMC pré-gestationnel, pour le poids comme pour la taille, étaient quasiment identiques dans les deux cohortes.

### 2. Forces et limites

Les forces et limites de ce travail exploratoire sont globalement les mêmes que pour l'étude précédente. Cependant, nous n'avons pas pu étudier l'alimentation et la dépression pendant la grossesse. En effet, les profils alimentaires n'étaient pas encore disponibles et la dépression a été approchée à l'aide d'un questionnaire validé seulement à 2 mois, ce qui nous a empêché de confirmer les résultats obtenus dans la cohorte EDEN. De plus, le rôle médiateur négligeable de l'IMC pré-gestationnel entre les niveaux d'études bas et intermédiaire ne concorde pas avec les résultats observés dans les travaux de Mortensen et al. (Mortensen et al., 2009). Ces résultats méritent d'être répliqués dans des cohortes nationales et internationales afin de déterminer s'ils

constituent une spécificité française. En effet, les femmes de ces deux sous-groupes étaient très similaires en termes de surpoids et d'obésité, dans Elfe comme dans EDEN. L'IMC pré-gestationnel et le tabac ne sont probablement pas statistiquement indépendants conditionnellement au niveau d'études maternel, ce qui violerait une des hypothèses de la méthode. Toutefois, en examinant la stabilité des estimations les analyses réalisées dans les cohortes EDEN et Elfe, nos résultats apparaissent robustes.

## **V. Conclusion**

La réplication de ces résultats dans deux cohortes différentes confirme les rôles médiateurs de l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse dans la relation entre la position socioéconomique et le poids et la taille à la naissance, même si ces derniers agissent de façon opposée. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de combattre les inégalités sociales de croissance fœtale en promouvant un poids pré-gestationnel sain et prévenant le tabagisme pendant la grossesse. Il est également important d'identifier les facteurs de risques précoces et modifiables impliqués dans l'émergence des inégalités sociales de croissance postnatale afin de les combattre et réduire ainsi les inégalités sociales de santé, comme nous nous sommes proposés de le faire dans le chapitre suivant.

# **Chapitre VII : Facteurs médiateurs de la relation entre la position socioéconomique et la croissance postnatale précoce?**

---



## **I. Contexte**

Nous avons montré dans le chapitre précédent que l'IMC pré-gestationnel et le tabac pendant la grossesse expliquaient une partie des inégalités sociales de la croissance prénatale. Or, on sait que la croissance postnatale est également socialement différenciée. Des associations inverses ont été observées entre la position socioéconomique et le surpoids chez l'enfant (Ballon et al., 2018; Shrewsbury et al., 2008), mais aussi avec une croissance postnatale rapide (L. Wang et al., 2018). En outre, depuis quelques années, il existe un nombre croissant de preuves qu'une croissance rapide du poids dans les 6 premiers mois de vie est associée à différents problèmes de santé à court et long termes, comme une pression artérielle plus élevée à 5 ans, du surpoids de l'enfance à l'âge adulte, ou des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte (Ben-Shlomo et al., 2008; Kelishadi et al., 2015; Monteiro et al., 2005; Taine et al., 2016; Zheng et al., 2018). Il semble donc pertinent d'identifier les facteurs modifiables impliqués dans la relation entre la position socioéconomique et une croissance postnatale rapide afin d'atténuer les inégalités sociales de croissance postnatale et réduire ainsi les inégalités sociales de surpoids chez l'enfant.

Quelques équipes ont cherché à identifier ces facteurs modifiables. Ainsi, dans l'étude BeeBOFT, menée en Hollande, le z-score de poids de naissance, l'âge gestationnel, la durée d'allaitement et l'âge d'introduction des aliments solides expliquaient en grande partie l'association entre le niveau d'études et le gain de poids entre la naissance et 6 mois (L. Wang et al., 2018). Dans l'étude ABCD, menée aux Pays Bas, le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement expliquaient 55% de la relation entre le niveau d'études maternel et le gain de poids pendant la première année de vie (Van Den Berg, Van Eijsden, Galindo-Garre, et al., 2013). Wijlaars et al. ont montré que seule la durée d'allaitement, et non le tabac pendant la grossesse, expliquait l'association entre la position socioéconomique et le gain de poids entre la naissance et 3 mois en Angleterre (Wijlaars et al., 2011). Ces trois études ont approché le

gain de poids en soustrayant deux mesures de z-scores de poids, ce qui permet d'étudier les médiateurs du gain de poids seulement sur une période et non à un moment donné. Les périodes choisies, entre 0 et 6 mois et 0 et 12 mois, ne sont pas optimales sachant que les inégalités sociales de croissance semblent apparaître avant 6 mois (Ballon et al., 2018). C'est pourquoi, nous avons choisi de traiter ce sujet à 3 mois. Les approches utilisées n'étaient pas contrefactuelles et ne permettaient donc pas de mettre en évidence des relations causales. De plus, la croissance de l'enfant étant liée à son environnement social et culturel, il est important d'investiguer ce sujet en France à l'aide d'une méthode contrefactuelle.

L'objectif de ce chapitre était d'examiner si le tabagisme pendant la grossesse et la durée d'allaitement médiaient l'association inverse entre le niveau d'études maternel et la vitesse instantanée de croissance du poids à 3 mois.

## **II. Méthodes**

### **1. Données analysées**

Cette étude repose sur la cohorte Elfe, présentée en détail dans le **Chapitre II, Partie III**. Les données utilisées dans cette étude ont été décrites de façon détaillée dans le **Chapitre II, Partie IV**.

#### **Position socioéconomique**

Comme dans les deux premiers articles de la thèse, le niveau d'études maternel a été défini en trois catégories : bas, intermédiaire et élevé.

#### **Vitesse instantanée de croissance du poids**

La modélisation de la croissance du poids, précédemment réalisée par l'équipe et décrite dans le **Chapitre II Partie V**, a permis de déterminer 4 paramètres de croissance (a, b, c et d) pour

chaque enfant. Ces paramètres ont été inclus dans la dérivée de l'équation de Jentsch afin de calculer la vitesse instantanée de croissance du poids à l'âge de 3 mois.

### **Médiateurs candidats**

Les informations collectées à la maternité concernant la consommation de tabac pendant la grossesse ont permis de créer une variable tabac binaire (a fumé pendant la grossesse oui/non).

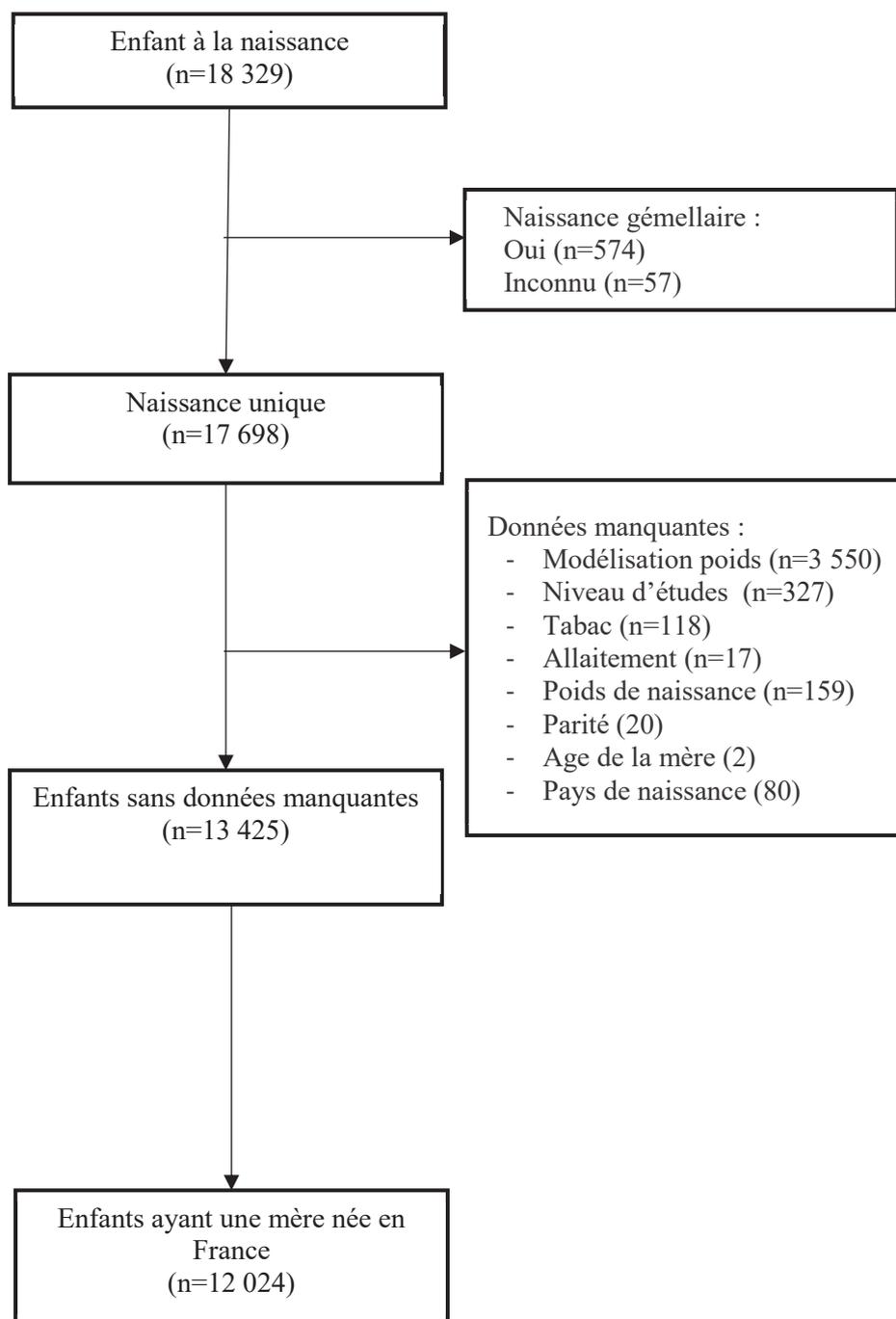
La variable durée d'allaitement prédominant, construite lors de travaux précédents (S. Wagner et al., 2019), a été catégorisée comme suit : 0, ]0 ; 2 mois[ et  $\geq 2$  mois.

### **Variables d'ajustement**

L'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère, ainsi que l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né ont été collectés à la naissance. Les z-scores de poids de naissance ont été calculés selon les références AUDIPOG (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

## **2. Population d'étude**

Parmi les 18 329 enfants inclus dans la cohorte Elfe, 4 904 ont été exclus du fait de l'absence d'information sur les variables d'intérêt (vitesse de croissance du poids, niveau d'études maternel, médiateurs candidats ou facteurs de confusion). L'échantillon final comprenait 13 425 enfants (**Figure VII.1**).



**Figure VII.1: Diagramme de flux de la population incluse. Cohorte Elfe.**

### 3. Analyses statistiques

Les participantes exclues de l'analyse ont été comparées à celles de la population d'étude. Les caractéristiques de la population ont été décrites selon le niveau d'études maternel. Des tests du Chi-2 et des ANOVA ont été réalisés pour les analyses bivariées.

La méthode contrefactuelle développée par Lange et al. (Lange et al., 2013), basée sur des modèles structuraux marginaux, a été utilisée pour conduire les analyses de médiation. Comme la consommation de tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement ne sont pas des facteurs indépendants, une première analyse de médiation a été conduite pour tester si la consommation de tabac pendant la grossesse médiait l'association inverse entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois. Cette analyse a été ajustée sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Comme le poids de naissance est un potentiel médiateur de la relation entre le tabac et la vitesse de croissance du poids, l'analyse n'a pas été ajustée sur les z-scores de poids de naissance pour ne pas fausser les résultats.

Ensuite, des analyses de médiation ont été conduites dans deux sous-groupes (fumeuses et non-fumeuses) pour tester si la durée d'allaitement médiait la relation entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids. Cette analyse a été ajustée sur les facteurs de confusion précédents et le z-score de poids de naissance de l'enfant. Afin de tester la part de médiation totale due aux deux facteurs tabac et allaitement, une analyse de médiation a été réalisée sur une variable combinée du tabac et de l'allaitement (médiateur en 6 catégories) et ajustée sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Pour obtenir des intervalles de confiance à 95% robustes, une approche par bootstrap avec 5000 répliques a été utilisée.

Afin d'étudier si l'application de la méthode de Lange et al. à des médiateurs non indépendants entraîne un biais dans les résultats, nous avons conduit une analyse de médiation multiple en utilisant le tabac et l'allaitement comme médiateurs indépendants et comparé la part de médiation totale à celle obtenue à partir de la variable combinée. Cette analyse a été ajustée sur les mêmes facteurs que l'analyse portant sur la variable combinée. Une seconde analyse de sensibilité a été conduite dans un sous-échantillon incluant uniquement les mères nées en

France (n=12 024). En effet, les mères nées en dehors de la France ont des pratiques différentes concernant l'allaitement (Dennis et al., 2019; S. Wagner et al., 2019).

Le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) a été utilisé pour toutes les analyses, excepté pour les analyses de médiation, qui ont été menées avec le logiciel R v3.4.2. Les graphiques ont également été réalisés avec le logiciel R v3.4.2. Le niveau de significativité a été fixé à  $P \leq 0,05$ .

### **III. Résultats**

#### **1. Comparaison de la population incluse à celle exclue**

Les mères exclues de l'analyse (n=4 904) étaient plus petites, plus jeunes et plus souvent nées à l'étranger que celles incluses (**Tableau VII.1**). Elles avaient également plus souvent un niveau d'études intermédiaire, elles étaient plus souvent fumeuses pendant la grossesse et allaitaient moins longtemps leur bébé. Les nourrissons exclus avaient un âge gestationnel et un z-score de poids de naissance plus faible mais une vitesse de croissance du poids à 3 mois plus élevé que ceux inclus (**Tableau VII.1**). Aucune différence statistique n'a été observée concernant le sexe de l'enfant et la primiparité de la mère entre ces deux sous-populations.

**Tableau VII.1 : Comparaison entre la population incluse et celle exclue de l'analyse.**

	<b>Exclus (n=4 904)</b>	<b>Inclus (n=13 425)</b>	<b>P</b>
	<b>% (n) ou moy ± écart-type</b>		
<b>Z-score de poids de naissance</b>	-0,02 ± 1,0	0,08 ± 1,0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Vitesse de croissance du poids à 3 mois, g/j</b>	23,5 ± 3,6	22,9 ± 3,6	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sexe, filles</b>	48,4 (2 327)	48,7 (6 533)	0,76
<b>Age gestationnel, semaines</b>	38,7 ± 2,0	39,8 ± 1,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Taille de la mère, cm</b>	164,6 ± 6,3	165,1 ± 6,2	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Age de la mère, années</b>	30,2 ± 5,5	30,8 ± 4,9	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Primipare, oui</b>	43,9 (2 063)	44,9 (6 031)	0,2
<b>Niveau d'études maternel</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Bas	39,3 (1 177)	40,9 (5 486)	
Intermédiaire	31,5 (943)	20,8 (2 790)	
Elevé	29,2 (875)	38,4 (5 149)	
<b>Tabac pendant la grossesse, oui</b>	22,9 (1 049)	19,2 (2 575)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>			<b>&lt;0,0001</b>
0	49,0 (2 305)	34,6 (4 642)	
]0 ; 2 mois[	37,0 (1 740)	31,2 (4 304)	
≥ 2 mois	14,0 (657)	33,4 (4 479)	
<b>Pays de naissance, France</b>	78,8 (3 605)	89,6 (12 024)	<b>&lt;0,0001</b>

## 2. Caractéristiques de la population d'étude

Un gradient positif a été observé entre le niveau d'études maternel et l'âge et la taille de la mère (**Tableau VII.2**). Bien que les enfants de mère ayant un niveau d'études bas aient un z-score de poids de naissance plus faible que les autres, un gradient social inverse était présent pour la vitesse de croissance du poids à 3 mois. La consommation de tabac pendant la grossesse était associée négativement au niveau d'études maternel, alors que la durée d'allaitement était associée positivement à ce dernier. Ainsi, environ 36% des mères ayant un niveau d'études bas fumaient contre 10 % chez celles présentant un niveau d'études élevé (**Tableau VII.2**). On observait 19% d'allaitement de plus de 2 mois chez les femmes ayant un niveau d'études bas contre 30 % chez les niveaux d'études intermédiaire et 45% chez les niveaux d'études élevé.

**Tableau VII.2 : Caractéristique de la population. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

	Niveau d'études maternel :			P
	Bas (n=2 790)	Intermédiaire (n=5 486)	Elevé (n=5 149)	
	% (n) ou moy ± écart-type			
<b>Z-score de poids de naissance</b>	0,03 ± 1,0	0,10 ± 1,0	0,09 ± 0,9	<b>0,0087</b>
<b>Vitesse de croissance du poids à 3 mois, g/j</b>	23,3 ± 3,7	23,0 ± 3,5	22,7 ± 3,5	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sexe, filles</b>	48,3 (1 348)	49,0 (2 685)	48,6 (2 500)	0,85
<b>Age gestationnel, semaines</b>	39,7 ± 1,2	39,8 ± 1,1	39,9 ± 1,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Taille de la mère, cm</b>	164,0 ± 6,3	165,1 ± 6,3	165,7 ± 6,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Age de la mère, années</b>	28,9 ± 5,9	30,4 ± 4,6	32,3 ± 4,0	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Primipare, oui</b>	37,2 (1 038)	45,4 (2 489)	48,6 (2 504)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Tabac pendant la grossesse, oui</b>	36,2 (1 010)	19,4 (1 065)	9,7 (500)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>				<b>&lt;0,0001</b>
0	49,0 (1 365)	37,2 (2 043)	24,0 (1 234)	
]0 ; 2 mois[	31,8 (887)	33,0 (1 811)	31,2 (1 606)	
≥ 2 mois	19,3 (538)	29,8 (1 632)	44,8 (2 309)	
<b>Pays de naissance, France</b>	85,1 (2 373)	92,1 (5 052)	89,3 (4 599)	<b>&lt;0,0001</b>

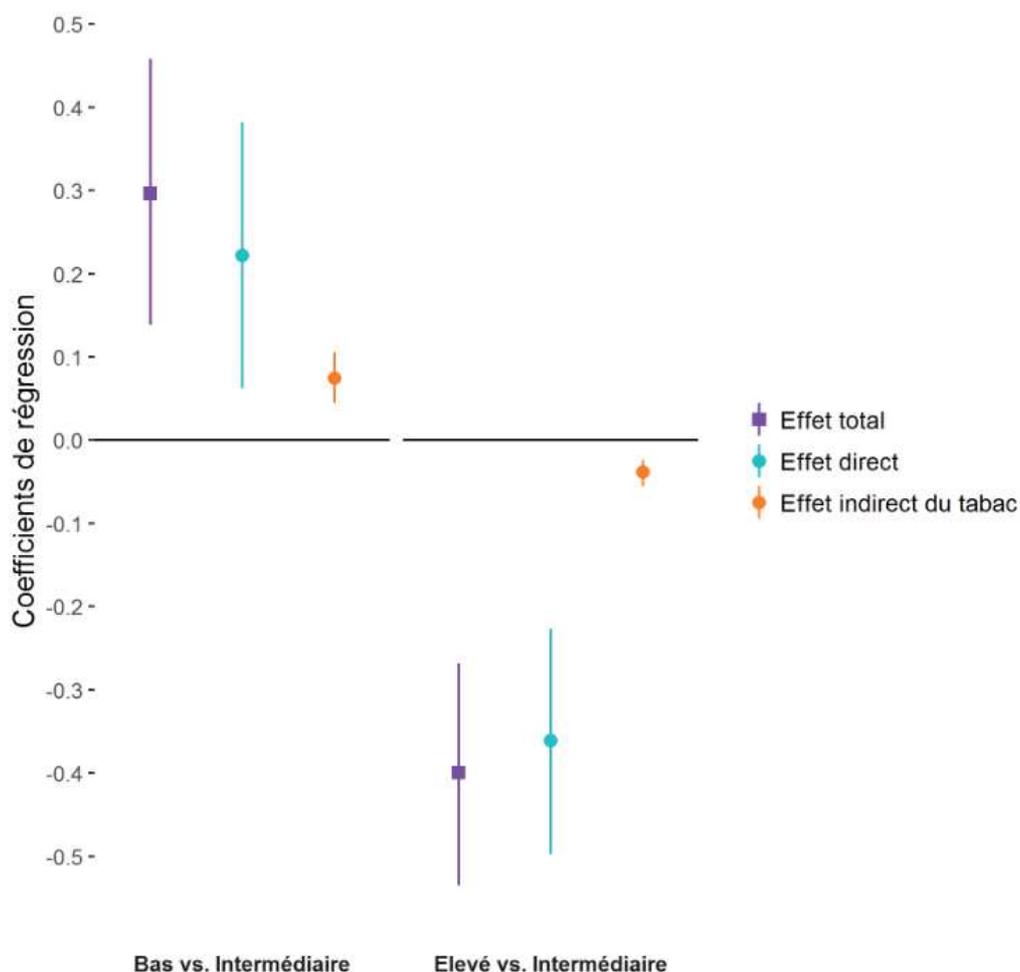
Les enfants de mère ayant fumé pendant la grossesse avaient une vitesse de croissance du poids plus rapide que les autres à 3 mois (**Tableau VII.3**). Concernant la durée d'allaitement prédominant, les enfants n'ayant jamais été allaités et ceux ayant été allaités moins de deux mois présentaient une vitesse de croissance similaire, alors que ceux ayant été allaités au moins deux mois avaient en moyenne une vitesse de croissance plus faible à 3 mois (**Tableau VII.3**).

**Tableau VII.3 : Associations entre la vitesse de croissance du poids et les médiateurs candidats. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

	Vitesse de croissance du poids (g/j)	
	moy ± écart-type	P
<b>Tabac pendant la grossesse</b>		<b>&lt;0,0001</b>
Non	22,8 ± 3,5	
Oui	23,3 ± 3,6	
<b>Durée d'allaitement prédominant</b>		<b>&lt;0,0001</b>
0	23,2 ± 3,6	
]0 ; 2 mois[	23,4 ± 3,5	
≥ 2 mois	22,2 ± 3,5	

### 3. Médiation passant par le tabagisme maternel pendant la grossesse

L'effet total du niveau d'études maternel sur la vitesse de croissance du poids, lorsqu'on comparait les enfants ayant une mère de bas niveau d'études à ceux de mère ayant un niveau d'études intermédiaire, était positif, avec une différence de 0,30 g/j (**Figure VII.2**). Les effets naturels direct et indirect passant par le tabac étaient également positifs, avec 0,22g/j et 0,07g/j de différence, respectivement. Autrement dit, les enfants nés de mères ayant un niveau d'études bas vs. intermédiaire, présentaient en moyenne une vitesse de croissance du poids plus rapide. Cette différence était expliquée à 25% par le tabac pendant la grossesse. Lorsqu'on comparait les enfants ayant une mère de niveau d'études élevé à ceux ayant une mère de niveau d'études intermédiaire, les effets total, naturel direct et indirect passant par le tabac étaient négatif. Ici, le tabac pendant la grossesse expliquait environ 10% de la relation (**Figure VII.2**).



**Figure VII.2 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque l'on considère le tabac comme médiateur, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

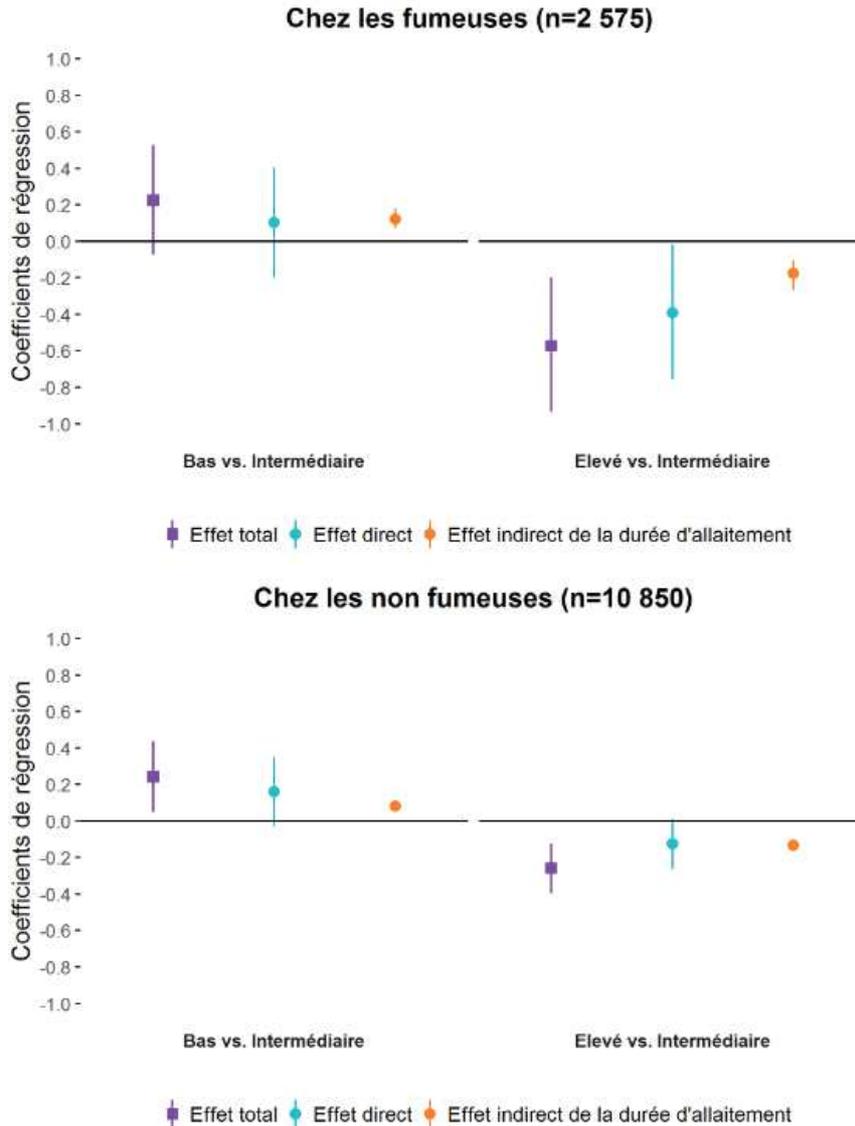
#### 4. Médiation passant par la durée d'allaitement prédominant

##### Chez les fumeuses

Les enfants nés de mère fumeuses ayant un niveau d'études bas avaient une vitesse de croissance plus rapide que ceux étant nés d'une mère fumeuse de niveau intermédiaire. Cette différence était expliquée à 48% par la durée d'allaitement prédominant (**Figure VII.3**). Chez les enfants ayant une mère de niveau d'études élevé vs. intermédiaire, les effets total, naturel direct et indirect passant par la durée d'allaitement prédominant étaient négatifs. La durée d'allaitement médiait 31% de cette relation (**Figure VII.3**).

### Chez les non-fumeuses

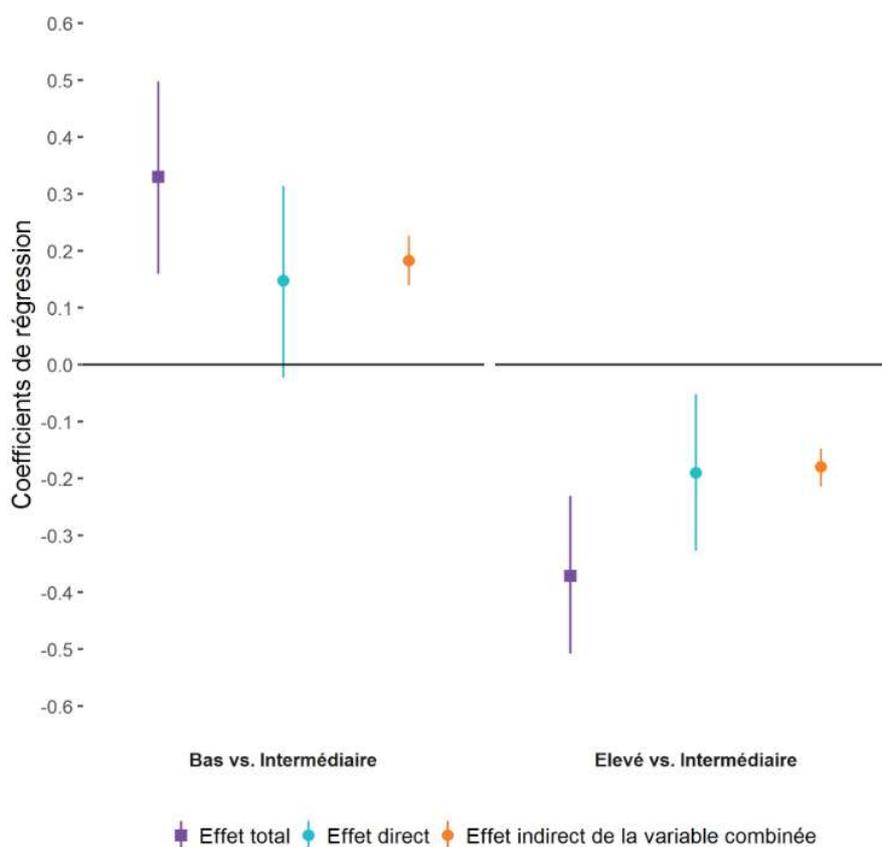
Chez les mères non-fumeuses, des résultats similaires ont été retrouvés avec des pourcentages de médiation de 34% et 52% chez les enfants de mère ayant un niveau d'études bas ou élevé, respectivement, relativement à ceux ayant une mère de niveau d'études intermédiaire (**Figure VII.3**).



**Figure VII.3 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque l'on considère la durée d'allaitement prédominant comme médiateur, stratifiés sur le tabac et ajustés sur le sexe et le z-score de poids de naissance de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

### 5. Médiation combinée du tabac et de la durée d'allaitement prédominant

Lorsqu'on comparait les enfants de mère ayant un niveau d'études bas, à ceux de mère ayant un niveau intermédiaire, tous les effets étaient positifs (**Figure VII.4**) et la variable combinée du tabac et de la durée d'allaitement expliquait 55% de la relation entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois. Chez les enfants ayant une mère de niveau d'études élevé vs. intermédiaire, les effets total, naturel direct et indirect passant par la variable combinée étaient négatifs (vitesse de croissance plus faible) (**Figure VII.4**). La variable combinée médiait 49% de la relation.

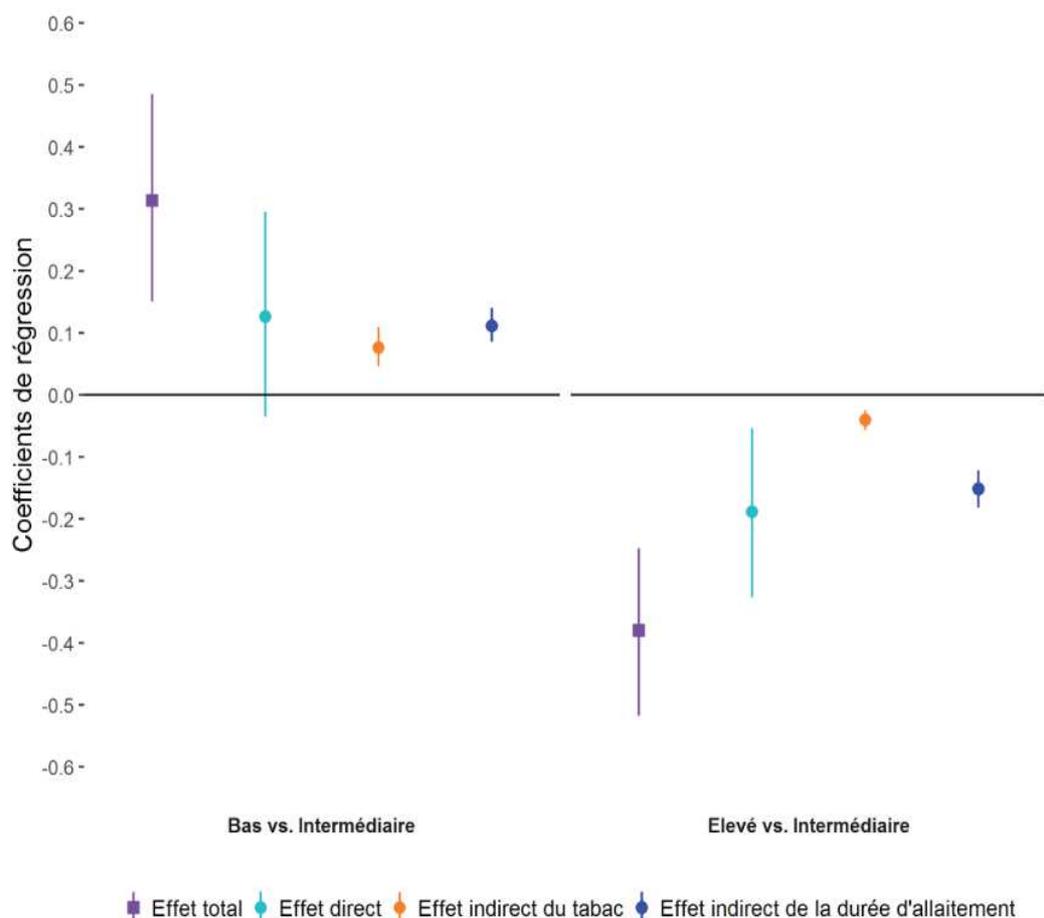


**Figure VII.4 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque la variable combinée du tabac et de l'allaitement est considérée comme un médiateur, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

## 6. Analyses de sensibilité

### **Médiateurs multiples**

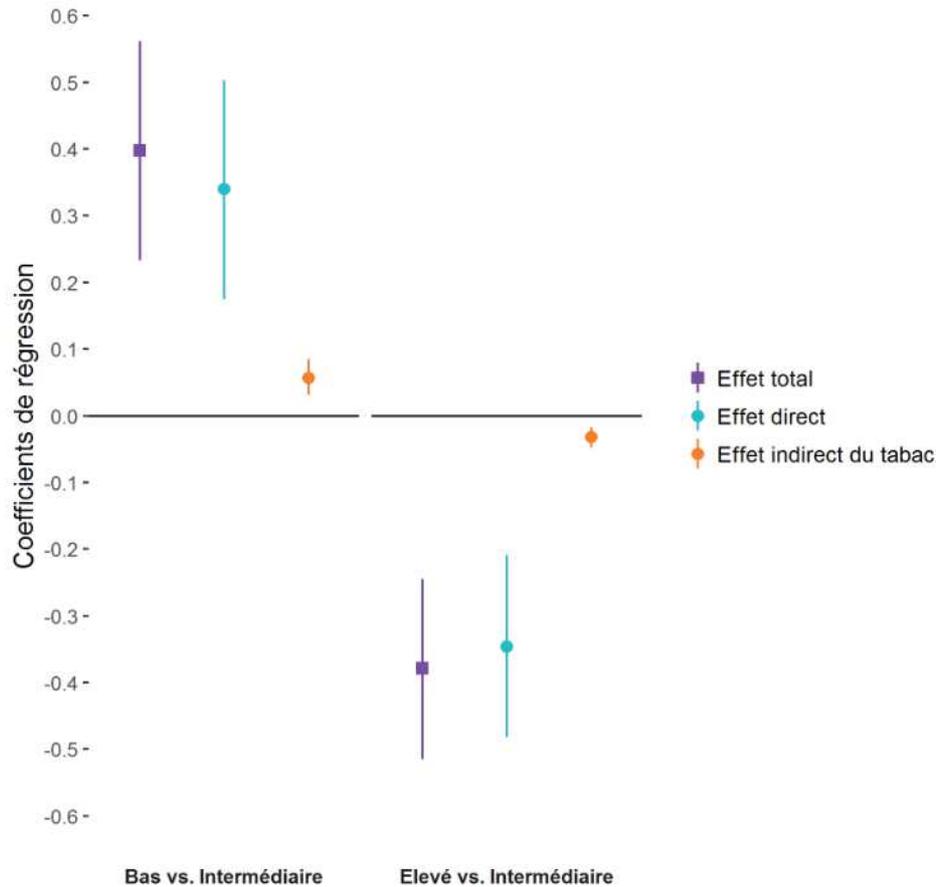
L'analyse réalisée en incluant les deux médiateurs simultanément a montré des résultats similaires à l'analyse incluant la variable combinée. En effet, lorsqu'on comparait les enfants nés de mère ayant un bas niveau d'études à ceux ayant une mère de niveau d'études intermédiaire, les effets naturels indirects passant par le tabac et la durée d'allaitement étaient positifs et valaient, respectivement, 0,07g/j et 0,11g/j dans l'analyse multiple (**Figure VII.5**). En comparaison, l'effet indirect passant par la variable combinée était également positif et avoisinait 0,18 g/j. Les pourcentages de médiation expliqués par le tabac et la durée d'allaitement étaient de 24% et 36%, respectivement, contre 54% pour la variable combinée. Chez les enfants ayant une mère de niveau d'études élevé vs. intermédiaire, les résultats étaient similaires avec des pourcentages de médiation de 10% et 39% (analyse avec médiateurs multiples), vs. 47% (analyse avec médiateurs combinés).



**Figure VII.5 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque le tabac et la durée d'allaitement sont considérées comme des médiateurs, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 13 425).**

### Nées en France

Chez les femmes nées en France, ayant un niveau d'études bas vs. intermédiaire, l'effet naturel direct du niveau d'études sur la vitesse de croissance du poids était de 0,34g/j (**Figure VII.6**), contre 0,22g/j dans l'analyse principale concernant la médiation par le tabac. Cette légère différence d'effet naturel direct expliquait la diminution du pourcentage de médiation du tabac pendant la grossesse, qui est passé de 25% à 14% dans l'analyse de sensibilité. En revanche, chez les enfants de femmes ayant un niveau d'études élevé vs. intermédiaire, les coefficients de régression et le pourcentage de médiation du tabac pendant la grossesse étaient très similaires à ceux de l'analyse principale (**Figure VII.6**).



**Figure VII.6 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque le tabac est considéré comme un médiateur, chez les femmes nées en France, ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 12 024).**

Chez les femmes nées en France et fumeuses, les pourcentages de médiation de la durée d'allaitement prédominant étaient de 54% et 31% chez les enfants ayant une mère de niveau d'études bas ou élevé vs. intermédiaire, contre 49% et 29% dans l'analyse principale. Chez les non-fumeuses, ces pourcentages étaient de 41% et 49%, vs. 34% et 53% dans l'analyse principale.

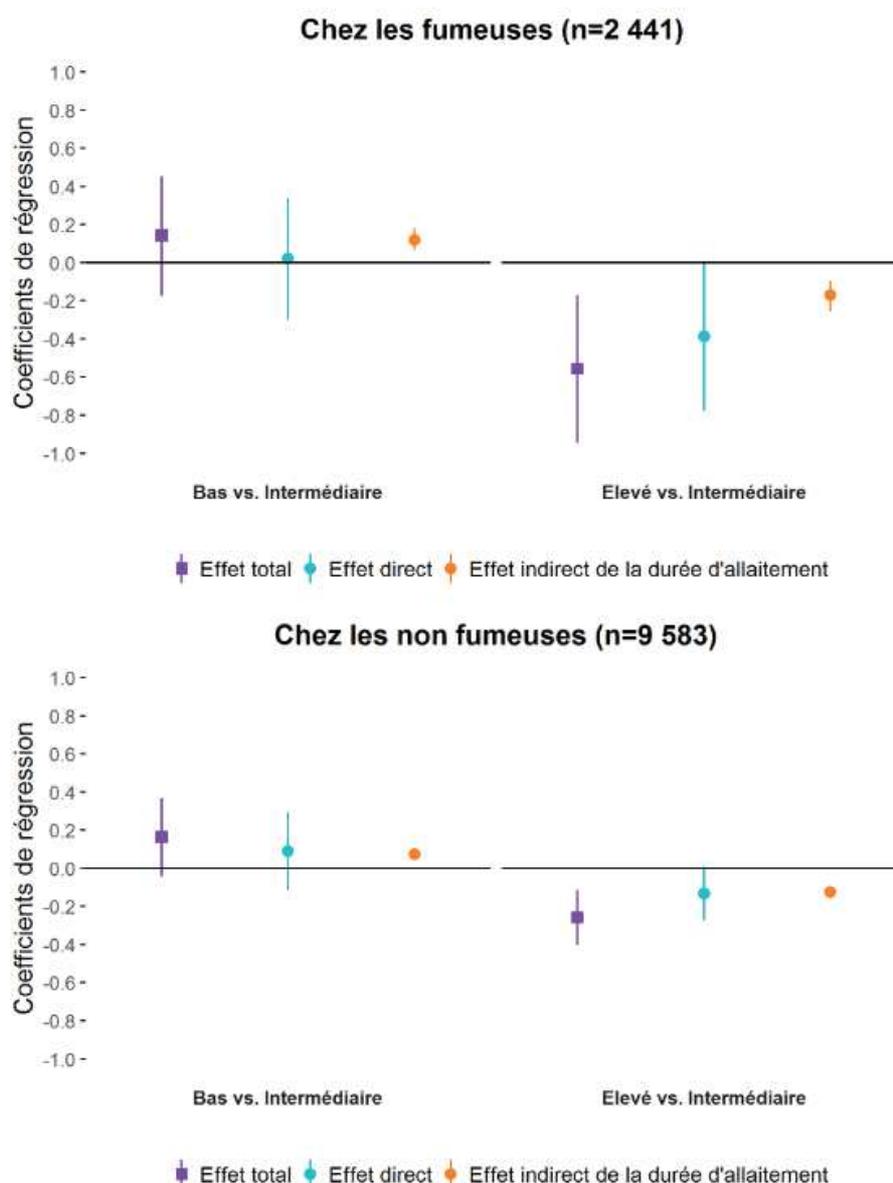


Figure VII.7 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, lorsque la durée d'allaitement est considéré comme un médiateur, chez les femmes nées en France, stratifiés selon le statut tabagique ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge, la taille, la primiparité et le pays de naissance de la mère. Cohorte Elfe (n= 12 024).

#### IV. Discussion

Cette étude a permis d'apporter de nouvelles connaissances concernant les facteurs modifiables impliqués dans le gradient social de la vitesse de croissance du poids à 3 mois, grâce à une méthode de médiation adaptée.

Elle a montré que le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement prédominant médiaient l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, ce qui suggère l'existence de deux fenêtres d'opportunité pour les interventions de santé publique visant à réduire les inégalités socioéconomiques de croissance postnatale.

### 1. Médiation passant par le tabagisme maternel pendant la grossesse

Conformément à d'autres études (Carles et al., 2016; Harkonen et al., 2018; Oskarsdottir et al., 2017; Pizzi et al., 2014), nous avons montré que le tabac pendant la grossesse était négativement associé au niveau d'études et positivement à la vitesse de croissance du poids. Notre étude a mis en évidence que celui-ci était un médiateur de l'association entre le niveau d'études et la vitesse instantanée du poids à 3 mois. Il expliquait 25% de la relation chez les enfants de mère ayant un niveau d'études bas vs. intermédiaire et 10% chez ceux ayant une mère de niveau d'études élevé vs. intermédiaire. Comme les résultats des enfants de mère ayant un niveau d'études intermédiaire avaient des résultats compris entre ceux des enfants ayant une mère de niveau bas ou élevé, Van Den Berg et al. ont présentés les résultats uniquement pour les enfants de mère ayant un niveau d'études bas vs. élevé. Ainsi, le pourcentage de médiation expliqué par le tabac entre la naissance et 1 an était de 28% lorsqu'ils comparaient les enfants de mère ayant un niveau d'études bas vs. élevé (Van Den Berg, Van Eijdsden, Galindo-Garre, et al., 2013), ce qui semble être concordant avec nos résultats. Wijlaars et al. n'ont pas retrouvé le tabac pendant la grossesse comme étant un médiateur de la relation entre le niveau d'études et le gain de poids. Cependant, les résultats de cette étude peuvent difficilement être comparés aux nôtres car elle portait sur une population composée uniquement de jumeaux, dont la croissance postnatale présente des spécificités.

### 2. Médiation par la durée d'allaitement prédominant

L'association positive observée entre le niveau d'études et la durée d'allaitement (Bonet et al., 2013; Flacking et al., 2007; L. Wang et al., 2018), d'une part, et l'association négative entre la

durée d'allaitement et une croissance postnatale rapide (L. Johnson et al., 2014; L. Wang et al., 2018), d'autre part, ont également été décrites dans la littérature. Dans notre étude, la durée d'allaitement prédominant expliquait entre 30 et 50% de la relation entre le niveau d'études et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, en fonction du statut tabagique et de la catégorie sociale. Wang et al. avaient mis en évidence un pourcentage de médiation de la durée d'allaitement de 22% et Van den berg et al. de 27%, lorsqu'ils comparaient les enfants ayant une mère de niveau d'études bas vs. élevé (Van Den Berg, Van Eijdsden, Galindo-Garre, et al., 2013; L. Wang et al., 2018). Ces pourcentages de médiation semblent être plus faibles que ceux que nous avons observés, ce qui peut s'expliquer en partie par le fait que ces auteurs ont étudié l'association entre la position socioéconomique et le gain de poids sur des périodes relativement longues de la naissance aux 6 mois ou aux 12 mois de l'enfant. Or, à partir 6 mois, la diversification alimentaire a démarré pour une majorité d'enfants, ce qui peut contribuer à diminuer la part médiatrice de l'allaitement. Wijlaars et al., qui ont étudié l'association entre la naissance et trois mois, ont montré une médiation relativement importante (62%) (Wijlaars et al., 2011).

### 3. Médiation combinée du tabac et de l'allaitement

De façon intéressante, les analyses conduites sur la variable combinée et les deux médiateurs simultanés donnent des résultats très similaires, ce qui suggère que le non-respect de l'hypothèse d'indépendance entre les médiateurs ne biaise pas les estimations. Les analyses menées avec la variable combinée du tabac et de l'allaitement expliquaient environ 50% de la relation entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, ce qui est cohérent avec le taux de 55% observé par Van Den Berg et al. entre la naissance et 1 an (Van Den Berg, Van Eijdsden, Galindo-Garre, et al., 2013). Ce résultat est important car il suggère que potentiellement une partie non négligeable des inégalités sociales de vitesse de croissance à 3 mois pourrait être évitée si des programmes efficaces de prévention contre le

tabagisme pendant la grossesse et de promotion de l'allaitement étaient mis en place. Mais pour que de tels programmes permettent de réduire les inégalités sociales, il est important qu'ils soient développés et adaptés en fonction des différents niveaux socioéconomiques.

#### 4. Possibles explications des mécanismes impliqués

Notre schéma de médiation repose sur plusieurs hypothèses déjà bien connues. Toshcke et al ont suggéré que le tabac pendant la grossesse imitait les effets d'une malnutrition fœtale, se manifestant par des apports nutritionnels insuffisants pour la mère et un apport sanguin trop faible pour l'enfant (Toschke et al., 2003). Cette privation nutritionnelle pourrait affecter la différenciation des centres hypothalamiques, qui régulent l'apport alimentaire, la croissance et le nombre d'adipocytes (Toschke et al., 2003). Concernant l'alimentation du nourrisson, les préparations infantiles avaient une teneur en protéines plus élevée (jusque 70% en plus) que le lait maternel, ce qui peut stimuler la sécrétion d'insuline et programmer des taux d'insuline plus élevé (Koletzko et al., 2009; Singhal et al., 2007). Ainsi, un essai randomisé contrôlé a mis en évidence qu'un abaissement de la teneur en protéines des préparations infantiles permettait une croissance moins rapide dans les premiers mois de vie, plus proche de celle des enfants allaités exclusivement (Koletzko et al., 2009). Il est également possible que les nourrissons allaités contrôlent davantage leur consommation, du fait d'une meilleure autorégulation de leurs apports (Singhal et al., 2007).

#### 5. Forces et limites

Les limites de l'étude incluent le fait que nous n'avons pas expliqué totalement la relation entre le niveau d'études et la vitesse de croissance du poids à 3 mois, ce qui suggère que d'autres médiateurs existent et n'ont pas été pris en compte. De plus, le tabac pendant la grossesse a été recueilli lors d'un entretien en face-à-face, ce qui a pu engendrer un biais de déclaration et réduire la puissance de nos analyses. La présence d'un biais de sélection à l'inclusion, comme c'est souvent le cas dans les études de cohorte, a des implications concernant la généralisation

des résultats. Nous pouvons supposer qu'une meilleure représentation des familles plus défavorisées à l'inclusion aurait fourni une plus grande variabilité et donc plus de puissance pour atteindre nos objectifs. D'autres recherches sont nécessaires pour confirmer nos résultats dans des bases de données disposant d'une meilleure variabilité sociale. La méthode que nous avons utilisée pour conduire les analyses de médiation est pertinente, mais elle ne nous permet pas de conduire des imputations multiples pour gérer les données manquantes. De plus, elle repose sur différentes hypothèses. Une confusion résiduelle non prise en compte ne peut être exclue, le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement peuvent être des proxys d'autres facteurs liés aux modes de vie. De plus, une force de notre étude réside dans le fait que les données sont issues d'une cohorte de naissance prospective et peuvent donc identifier les médiateurs de l'association longitudinale entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids. Bien que déclarées par les mères, les informations relatives à l'allaitement ont été recueillies régulièrement et prospectivement, ce qui a permis d'éviter un biais de mémoire et de créer une variable plus précise et juste. Néanmoins nos données ne permettent pas d'évaluer l'allaitement exclusif selon la définition OMS (car nous n'avons pas recueilli les informations sur les consommations de liquide entre 0 et 2 mois), nous avons donc considéré uniquement l'allaitement prédominant.

## **V. Conclusion**

En conclusion, le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement prédominant sont des médiateurs de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance du poids à 3 mois. Ces deux derniers expliquent environ 50% de cette relation. Bien que ces résultats originaux nécessitent d'être répliqués dans des échantillons plus diversifiés socialement, ils suggèrent que la prévention du tabagisme pendant la grossesse et la promotion de l'allaitement sont des leviers pour atténuer les inégalités sociales de croissance, et ainsi atténuer la transmission des inégalités intergénérationnelles de santé.

# Discussion générale

---



## I. Synthèse des résultats

### 1. Inégalités sociales de croissance en France

Nous avons mis en évidence l'émergence d'inégalités sociales de croissance dans les premiers mois de vie des enfants, au sein de la cohorte EDEN (Ballon et al., 2018). Ces inégalités s'exprimaient différemment selon le sexe de l'enfant. Chez les filles, malgré l'association positive avec le poids à la naissance, l'association inverse entre le niveau d'études maternel et l'IMC était déjà présente à 1 mois, et persistait jusqu'à 5 ans. C'était également le cas de l'association avec l'IP. Le lien inverse entre le surpoids et le niveau d'études maternel était visible dès 2 ans, âge à partir duquel des seuils de définition du surpoids sont disponibles. Chez les garçons, malgré un gradient social positif de la taille, entre 1 mois et 5 ans, aucune association n'était décelée entre le niveau d'études maternel et l'IMC ou le surpoids. Nous avons confirmé ce gradient social précoce d'IMC dans des analyses exploratoires de réplication menées au sein de la cohorte Elfe, chez les garçons comme chez les filles. Les inégalités socioéconomiques de l'IMC et de l'IP étaient donc observées plus précocement au sein de nos deux cohortes d'études que dans les études précédentes (Bouthoorn et al., 2014; Howe et al., 2011; Jansen et al., 2013; Langnase et al., 2003; Morgen et al., 2017; Ruijsbroek et al., 2011), soulignant que le tout début de vie apparaît déjà comme une fenêtre d'opportunité importante pour intervenir contre les inégalités sociales de croissance.

### 2. Facteurs modifiables impliqués dans l'association entre la position socioéconomique et la croissance prénatale

Pour pouvoir intervenir précocement contre ces inégalités, il est important d'identifier les facteurs modifiables qui sont impliqués dans les mécanismes de leur émergence. C'est pourquoi j'ai cherché à savoir dans le cinquième chapitre de cette thèse, si l'IMC pré-gestationnel de la mère, son alimentation, une dépression et sa consommation de tabac pendant la grossesse expliquaient la relation entre son niveau d'études et les z-scores de poids et taille de naissance

de son enfant dans la cohorte EDEN. La dépression ainsi que l'alimentation ne semblaient pas être des médiateurs importants, contrairement à l'IMC pré-gestationnel et à la consommation de tabac pendant la grossesse. Ces résultats sont concordants avec les études ayant mis en évidence le potentiel rôle médiateur de l'IMC pré-gestationnel ou du tabac pendant la grossesse (Gissler et al., 2003; Jansen et al., 2009; van den Berg et al., 2012). Cependant, ces deux facteurs agissaient de façon opposée et masquaient à quel point la qualité de la croissance était socialement différenciée, ce qui avait également été montré par Mortensen et al. (Mortensen et al., 2009). Les analyses de réplication dans Elfe ont confirmé ces résultats, ce qui suggère que la promotion d'un poids pré-gestationnel sain et la prévention du tabagisme pendant la grossesse sont des leviers pertinents et importants pour combattre les inégalités socioéconomiques de croissance prénatale.

### 3. Facteurs modifiables impliqués dans l'association entre la position socioéconomique et la croissance postnatale

Il est également important d'identifier les facteurs modifiables impliqués dans l'association entre la position socioéconomique et la croissance postnatale. J'ai consacré mon septième chapitre de thèse à l'étude du rôle médiateur du tabagisme maternel pendant la grossesse et de la durée d'allaitement dans la relation inverse entre le niveau d'études maternel et la vitesse instantanée de croissance du poids de l'enfant à 3 mois. Le tabac pendant la grossesse médiait environ 25% et 10% de la différence de vitesse de croissance entre les enfants de mère avec un niveau d'études bas ou élevé, respectivement, relativement aux enfants de mère de niveau d'études intermédiaire. La durée d'allaitement expliquait environ 30% à 50% de l'association entre le niveau d'études maternel et la vitesse de croissance à 3 mois, selon le statut tabagique et le niveau d'études considérés. En combinant les variables de tabagisme maternel et de durée d'allaitement, environ 50% de l'association était expliquée par ces deux facteurs, quel que soit le niveau d'études considéré. Nos résultats sont cohérents avec ceux de Van Den Berg et al.,

qui ont mis en évidence que le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement expliquaient 55% de la relation entre le niveau d'études et le gain de poids dans la première année de vie (Van Den Berg, Van Eijnden, Galindo-Garre, et al., 2013). Wijlaars et al. n'ont pas mis en évidence de médiation par le tabac dans leurs travaux, ce qui peut être dû à la population d'étude (naissances uniques vs. gémellaires) ou la méthode statistique utilisée (Wijlaars et al., 2011). Nos résultats suggèrent l'importance de la prévention du tabagisme pendant la grossesse et mettent également en évidence l'intérêt de la promotion de l'allaitement maternel, pour combattre les inégalités sociales de croissance postnatale.

L'ensemble des travaux de ma thèse apportent ainsi des résultats nouveaux soulignant l'importance de développer des programmes de prévention dès les premiers mois de vie, mais aussi en phase préconceptionnelle et gestationnelle, pour contribuer à réduire les inégalités sociales de santé.

## II. Forces et limites

Une force de nos études est qu'elles reposent sur deux cohortes de naissance longitudinales : EDEN et Elfe. A la faveur de nombreux recueils et questionnaires, ces deux cohortes nous ont permis d'avoir accès à un nombre considérable de données de qualité. Elles nous ont également permis de comparer et vérifier la robustesse de nos résultats.

### 1. Originalité des études

Les travaux conduits dans cette thèse sont originaux au regard de la littérature existante. En effet, de nombreuses études se sont intéressées aux inégalités sociales de croissance mais la plupart étaient transversales et ne cherchaient pas à décrire leur évolution l'enfance. Seules quelques études ont investigué cette évolution de façon longitudinale, mais celles-ci étaient limitées par l'âge auquel les données ont été collectées et présentaient des limites méthodologiques importantes (Bouthoorn et al., 2014; Jansen et al., 2013; Langnase et al., 2003; Ruijsbroek et al., 2011). Elles ne prenaient notamment pas pleinement en compte la non-

linéarité de la croissance ou de l'évolution du z-score avec l'âge. De plus, aucune étude longitudinale n'a investigué les différentes composantes de la croissance : chaque étude s'intéressait à un ou deux indicateurs anthropométriques seulement parmi le poids, la taille, l'IMC, l'IP et le surpoids. Concernant l'analyse de médiation entre la position socioéconomique et la croissance prénatale, seule une étude danoise avait investigué les effets médiateurs de l'IMC pré-gestationnel et du tabac sur les z-scores de poids de naissance à l'aide d'une méthode contrefactuelle adaptée à la médiation (Mortensen et al., 2009). A notre connaissance, notre étude est toutefois la première, à avoir étudié les médiateurs de la relation entre la position socioéconomique et la taille de naissance en prenant en compte 5 facteurs médiateurs candidats, dont la dépression et l'alimentation maternelle, jamais étudiés auparavant. Enfin, quelques études ont été réalisées afin d'expliquer la relation entre la position socioéconomique et la croissance postnatale, mais celles-ci ont utilisé la différence de deux mesures de z-scores de poids pour approcher le gain de poids d'un enfant, ce qui permet d'étudier seulement une moyenne sur une période. Les périodes choisies, entre 0 et 6 mois et 0 et 12 mois (Van Den Berg, Van Eijdsden, Galindo-Garre, et al., 2013; L. Wang et al., 2018), ne sont pas optimales sachant que les inégalités sociales de croissance semblent apparaître avant 6 mois (Ballon et al., 2019). En outre, les analyses utilisées ne permettaient pas d'interpréter les relations observées de façon causale : c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la méthode de Lange et al. pour mener à bien les analyses de médiation. Il s'agit d'une méthode d'inférence causale contrefactuelle qui permet de modéliser simultanément les effets directs et indirects, d'étudier plusieurs médiateurs à la fois tout en gardant plus de puissance que les méthodes traditionnelles.

## 2. Représentativité et puissance

Cependant, une des limites de notre travail est la non-représentativité de la population incluse dans les cohortes EDEN et Elfe. Comme on a pu le voir dans le **Chapitre II**, les femmes ayant accepté de participer à la cohorte EDEN, qui est une étude localisée dans deux villes moyennes

françaises, ont un niveau d'études supérieur à celles incluses dans l'ENP 2003. Elles fumaient également moins pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse que ces dernières. En comparant les femmes incluses dans Elfe et celles participant à l'ENP 2010, on observait que le niveau d'études était également supérieur dans la cohorte Elfe. Ce biais de sélection s'est accentué au cours du suivi des deux cohortes, dû à une attrition différentielle. Ce problème de représentativité est souvent rencontré au sein des cohortes, dont l'inclusion des participants repose sur du volontariat, et ne permet pas de généraliser nos résultats à l'ensemble de la population. De plus, les sélections de populations opérées pour réaliser les différents volets de ma thèse ont pu accentuer ce biais. Il a toutefois pu être minimisé par la modélisation de la croissance du poids et de la taille. Des méthodes d'imputation multiple existent pour contourner autant que possible le problème de biais de sélection dû à la présence de données manquantes dans les analyses statistiques classiques. Nous n'avons pas pu effectuer d'imputation multiple dans ce travail de thèse car, à notre connaissance, il n'existe pas de méthodes adaptées à la méthode de Lange et al.

### 3. Mesure de la position socioéconomique

Tout au long de cette thèse, nous avons choisi d'utiliser le niveau d'études maternel comme proxy de la position socioéconomique car il est l'indicateur le plus fortement et le plus souvent associé à l'adiposité et à la croissance de l'enfant dans la littérature (Jansen et al., 2009; McCrory et al., 2017; Shrewsbury et al., 2008). L'avantage principal de cet indicateur dans le contexte de nos cohortes mère-enfants est qu'il est moins affecté par l'arrivée d'un nourrisson que le sont les revenus et la profession. Son utilisation en trois catégories a permis d'investiguer le gradient social de la croissance avec précision, mais aussi d'identifier des rôles médiateurs spécifiques en fonction du niveau d'études considéré. Cependant, certains auteurs estiment qu'il est problématique de n'utiliser qu'un seul indicateur pour approcher la position

socioéconomique d'un individu (Braveman et al., 2005). En effet, chaque indicateur représente une dimension différente de la position socioéconomique, ce qui les rend non interchangeables.

#### 4. Caractérisation de la croissance

Dans chaque cohorte, le poids et la taille des enfants ont été recueillis et mesurés de nombreuses fois. Ainsi, environ 30 000 données étaient disponibles dans la cohorte EDEN pour réaliser les modélisations entre la naissance et 5 ans, soit en moyenne 18 mesures par enfant pour le poids et 19 pour la taille (Carles et al., 2016). Dans la cohorte Elfe, environ 35 000 mesures ont été utilisées pour modéliser la croissance du poids et de la taille entre la naissance et 2 ans. Ces modélisations reposent sur des données mesurées et collectées à partir des carnets de santé. Or, ces dernières, plus sujettes aux erreurs de mesure, ont pu jouer sur la précision des données prédites. De plus, la modélisation a été effectuée sous l'hypothèse que les enfants ayant des données manquantes suivaient la même courbe de croissance que ceux ayant quelques mesures similaires aux leurs. Cette hypothèse ne peut être confirmée, car la validité des modélisations des enfants sortis d'études ne peut être vérifiée. Ces modélisations nous ont néanmoins permis de mettre en évidence des inégalités sociales de croissance précoce, dès 1 mois, ce que nous n'aurions pas pu faire à partir des données collectées uniquement.

#### 5. Mesures des médiateurs candidats

La dépression a été approchée à l'aide du CES-D, qui est un questionnaire validé (Fuhrer et al., 1989). Le seuil de 23 que nous avons utilisé pour approcher les symptômes dépressifs est également un seuil qui a été validé dans une population française (Fuhrer et al., 1989). Les profils alimentaires ont été construits à partir des réponses obtenues dans un questionnaire de fréquence alimentaire également validé (Deschamps et al., 2009). L'IMC pré-gestationnel a été calculé à partir du poids pré-gestationnel déclaré par les mères. Comme les femmes sous-estiment souvent leur poids pré-gestationnel (Bannon et al., 2017), la validité de celui-ci a été précédemment vérifiée au sein de l'étude, en utilisant des mesures de poids collectés pendant

la grossesse (Diouf et al., 2014). Le tabac pendant la grossesse a été déclaré dans les deux cohortes, ce qui a pu biaiser nos données. L'allaitement n'a pas été recueilli à l'aide de questionnaires validés, mais la récurrence des questionnaires concernant l'alimentation du nourrisson dans sa première année de vie a permis de créer des variables détaillées et de qualité. Néanmoins nos données ne permettent pas d'évaluer l'allaitement exclusif selon la définition stricte de l'OMS, qui nécessite de connaître la consommation d'eau et de tisanes, nous avons donc considéré uniquement l'allaitement prédominant. La catégorisation de l'IMC pré-gestationnel, du tabac pendant la grossesse et de la durée d'allaitement ont cependant probablement entraîné une perte d'information et réduit la précision du pourcentage de médiation expliqué. En particulier, dans le **Chapitre VII**, où le tabagisme maternel a été utilisé en deux classes seulement, on peut supposer que la part de médiation imputée au tabac aurait été plus forte avec une variable plus précise.

#### 6. Méthode de Lange et al.

Cette méthode repose sur des hypothèses fortes mais correspondent aux hypothèses habituellement formulées pour toute analyse de médiation : la présence d'aucun facteur de confusion non mesuré dans les relations entre 1) l'exposition et la variable dépendante, 2) l'exposition et le médiateur, 3) le médiateur et la variable dépendante 4) le médiateur et la variable dépendante en ajustant sur l'exposition. Nos analyses ont suggéré de façon intéressante qu'un éventuel écart à l'hypothèse d'indépendance entre les médiateurs ne semblait pas introduire de biais. Or, les avantages de cette méthode sont nombreux, car elle permet de modéliser simultanément les effets directs et indirects, elle est facile d'implémentation et s'adapte à tous types de variables, y compris pour l'exposition (quantitative, catégorielle, survie...).

### **III. Possibles explications des mécanismes impliqués**

#### **1. Tabagisme pendant la grossesse et croissance pré et postnatale**

Le tabac pendant la grossesse peut affecter le poids ou la taille de naissance par différents mécanismes. Il peut conduire à une augmentation des taux de carboxyhémoglobine dans le sang maternel et fœtal, responsable d'hypoxie fœtale conduisant elle-même à un retard de croissance (Wickstrom, 2007). Or le monoxyde de carbone se fixe deux fois plus sur l'hémoglobine du fœtus et sa décarboxylation est plus lente, ce qui rend l'hypoxie fœtale chronique (Schaffarczyk, 2015). De plus, la consommation de tabac conduit à une vasoconstriction utérine et ombilicale, également responsable d'hypoxie fœtale, ainsi qu'à une augmentation de la concentration de cadmium. Or, le cadmium est un toxique qui entraîne une perturbation du transport de calcium et de zinc (Schaffarczyk, 2015). Cette perturbation a une incidence sur la croissance du fœtus. L'exposition au tabac pendant la grossesse est également suspectée de modifier la régulation de l'expression des gènes fœtaux en altérant la méthylation de l'ADN et l'expression des microARN (Knopik et al., 2012). Ces modifications épigénétiques pourraient affecter le développement du fœtus (Engel et al., 2014; Kupers et al., 2015; Rogers, 2019). De plus, Toschke et al. ont également suggéré que le tabac pendant la grossesse imitait les effets d'une malnutrition fœtale, se manifestant par des apports nutritionnels insuffisants pour la mère et un apport sanguin trop faible pour l'enfant (Toschke et al., 2003). Cette privation nutritionnelle pourrait affecter la différenciation des centres hypothalamiques, qui régulent l'apport alimentaire, la croissance et le nombre d'adipocytes. Il est également possible que le sevrage brutal de l'enfant à la naissance produise des effets similaires à ceux de l'arrêt du tabac chez l'adulte, en augmentant sa prise alimentaire (Chen et al., 2007).

#### **2. Corpulence maternelle pendant la grossesse et croissance prénatale**

Le surpoids ou l'obésité maternelle est associé avec une augmentation du poids de naissance du nouveau-né (Gaudet et al., 2014). Les mères en situation de surpoids ou d'obésité ont des

taux de glucose (Harmon et al., 2011) et de lipides circulant supérieurs à celles ayant un poids normal. Ces nutriments sont alors disponibles pour le fœtus en plus grande quantité. L'augmentation des sécrétions d'insuline par le pancréas du fœtus, en réponse au glucose circulant, accélère la croissance fœtale (Hapo Study Cooperative Research Group, 2009). D'autres substrats, tels les acides aminés, les triglycérides ou les acides gras libres, qui traversent le placenta, sont également suspectés de moduler l'insulinosécrétion ainsi que la sensibilité à l'insuline (Gabory et al., 2016).

### 3. L'allaitement affecte la vitesse de croissance postnatale

Les enfants allaités ont une vitesse de croissance plus faible que ceux nourris avec des préparations infantiles (Azad et al., 2018). Les préparations infantiles avaient une teneur en protéines plus élevée (jusque 70% en plus) que le lait maternel ; une consommation augmentée de protéines chez les nourrissons peut stimuler la sécrétion d'insuline et programmer des taux d'insuline plus élevé (Koletzko et al., 2009; Singhal et al., 2007). Un essai randomisé contrôlé a mis en évidence qu'un abaissement de la teneur en protéines des préparations infantiles permettait une croissance moins rapide dans les premiers mois de vie, plus proche de celle des enfants allaités exclusivement (Koletzko et al., 2009). Une autre hypothèse est que les nourrissons allaités contrôlent davantage leur consommation, du fait d'une meilleure autorégulation de leurs apports (Singhal et al., 2007). L'hormone de la leptine présente dans le lait maternel pourrait également jouer un rôle : cette hormone favorise la satiété et influence l'activité hypothalamique de contrôle de la prise alimentaire (Logan et al., 2019).

## IV. Perspectives

### 1. Perspectives en recherches

Le premier travail de cette thèse s'est intéressé à l'âge d'apparition des inégalités sociales de croissance dans la cohorte EDEN. Afin d'apporter une validité externe à ces résultats, il était important de les répliquer dans une autre cohorte ayant une plus grande puissance statistique et

plus représentative de la population française. Nous avons pu mener à bien cette réplique au sein de la cohorte Elfe, pour laquelle les données de croissance étaient modélisées jusqu'aux 2 ans de l'enfant. Il s'agit d'analyses exploratoires qui nécessiteront d'être approfondies en vue d'une publication. Cette étude pourrait également être envisagée à plus grande échelle au sein du projet européen Lifecycle (<https://lifecycle-project.eu/>). Les partenaires de ce programme ont pour ambition d'harmoniser les variables de différentes cohortes européennes et notamment d'explorer à l'échelle européenne, l'âge d'apparition des inégalités sociales de santé. Les résultats concernant les médiateurs de l'association entre le niveau d'études maternel et la croissance pré et postnatale pourraient également faire l'objet d'étude de réplique au sein de ce projet européen.

Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier l'apparition des inégalités ou les facteurs médiateurs en mesurant la position socioéconomique de façon plus complète et notamment 1) en intégrant des variables liées aux revenus et à la profession de la mère et 2) en étudiant la position socioéconomique du père. Ces travaux de thèse offrent également des perspectives méthodologiques. Nous avons pu présenter la méthode de Lange et al., que nous avons utilisée, au sein du work package WP7, dédié à l'inférence causale dans les études de cohorte, du projet européen Lifecycle. Cette méthode sera probablement intégrée au prochain séminaire organisé par le WP7 afin que le plus grand nombre de chercheurs puisse l'utiliser. Une perspective méthodologique intéressante serait de développer de l'imputation multiple adaptée à la méthode de Lange, et plus généralement aux méthodes contrefactuelles.

## 2. Perspectives en prévention et santé publique

Ces travaux de thèse avaient pour premier objectif de déterminer l'âge d'apparition des inégalités sociales de croissance, notamment celles du surpoids. L'explication des inégalités sociales du poids de naissance et de la vitesse de croissance dans les premiers mois de vie, qui sont deux facteurs de risque importants de l'adiposité pendant l'enfance, avait pour but d'aider

dans le développement de programmes de prévention plus efficaces pour lutter contre ces disparités inégalités sociales de croissance et le surpoids infantile.

### **Impact économique du surpoids**

Aujourd'hui, le surpoids et l'obésité sont des enjeux majeurs de santé publique, notamment à cause de leur impact économique sur la société. A l'aide des données de l'enquête Santé protection sociale 2002 et des consommations médicales de soins des régimes de sécurité sociale, Emery et al. ont estimé que la consommation de soins et biens médicaux d'une personne en situation d'obésité était deux fois plus élevée que pour une personne ayant un poids normal (Emery et al., 2007). En 2012, la consommation de soins et biens médicaux par an a été évaluée à 330€ pour les personnes en surpoids et 785€ pour celles en situation d'obésité (Ministère de l'Économie et des Finances, 2016). Cette année-là, la direction générale du Trésor français a estimé que le coût social du surpoids et de l'obésité représentait 20,4 milliards d'euros, soit 1% du produit intérieur brut de la France (Ministère de l'Économie et des Finances, 2016). A titre de comparaison, ce montant est d'un ordre de grandeur comparable aux coûts sociaux engendrés par le tabac et l'alcool (26,6 et 15 milliards d'euros respectivement)(Ministère de l'Économie et des Finances, 2016).

### **Programmes de prévention existants**

En France, l'impact économique du surpoids et de l'obésité, ainsi que la présence d'inégalités sociales marquées, ont poussé les décideurs à développer des programmes de prévention et des mesures pour tenter de réduire la prévalence du surpoids. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a été lancé en 2001 afin d'améliorer la nutrition, c'est-à-dire l'équilibre entre les apports alimentaires et la dépense énergétique liée à l'activité physique, de la population générale (Hercberg et al., 2008). En 2016, l'inspection générale des affaires sociales a mis à disposition un rapport concernant l'évaluation ce programme. Ce rapport a mis en évidence que le PNNS touchait difficilement les populations défavorisées et était perçu comme étant trop

compliqué et théorique, rendant son appropriation difficile (de Batz et al., 2016). Mis à part son slogan « mangez au moins 5 fruits et légumes par jour » connu sur le plan national, le contenu du PNNS est peu visible au niveau des collectivités locales. En 2012, Werle et al. ont testé l'efficacité des messages de prévention et observé que ce type de message pouvait déculpabiliser les individus vis-à-vis d'une alimentation de type « snacking » (Werle, 2012) : « puisque j'ai mangé mes 5 fruits et légumes je peux manger mon hamburger ». D'autres programmes ont également été lancés en parallèle. Suite aux résultats encourageants de l'étude Fleurbaix Laventie Santé Ville lancée en 1992, le programme EPODE (Ensemble, prévenons l'obésité des enfants, rebaptisé VIF) a été mis en place en 2004 (Derrien, 2011). Ce programme est basé sur une mobilisation et la formation de l'ensemble des acteurs de proximité dans l'environnement des enfants et des familles, pour atteindre les objectifs du PNNS. Malheureusement, les programmes et actions mis en place n'ont pas permis jusqu'à présent de réduire les inégalités sociales de croissance en France. Le rapport évaluant le PNNS et les enquêtes nationales, réalisées en 2013 et 2015, ont souligné la persistance des inégalités sociales de santé (de Batz et al., 2016) et la présence d'inégalités sociales de surpoids bien marquées (Chardon et al., 2015; Guignon et al., 2017). Ces programmes pourraient ne pas être adaptés aux besoins spécifiques des populations les plus vulnérables ou encore les périodes les plus à risque. Ils sont principalement axés sur la prévention nutritionnelle pendant l'enfance, alors que nos résultats suggèrent qu'une partie des inégalités sociales de croissance pourraient être évitées grâce à des actions de prévention pendant la grossesse et les tout premiers mois de vie. Il est donc important de développer des interventions à la faveur des résultats obtenus dans cette thèse.

L'IMC pré-gestationnel, le tabac pendant la grossesse et la durée d'allaitement sont tous les trois des facteurs modifiables. Une revue de la littérature a mis en évidence que des stratégies efficaces existaient pour réduire la proportion de femmes fumeuses pendant la grossesse et que

celles-ci permettraient également de réduire la proportion de bébés ayant un petit poids de naissance (Lumley et al., 2009). L'arrêt du tabac pendant la grossesse, même s'il est largement promu, ne semble pas considéré comme une mesure de prévention du surpoids de l'enfant.

Concernant la corpulence des femmes, une revue a montré que les interventions axées sur le régime alimentaire et les exercices étaient efficaces pour perdre du poids (M. Johnson et al., 2016). Toutefois, ces études n'ont pas prouvé que de telles interventions puissent avoir un impact sur le développement du fœtus. D'autres travaux conduits au sein de la cohorte Elfe suggèrent au contraire qu'une perte de poids avant la grossesse était suivie d'une prise de poids gestationnelle en moyenne plus importante, ce qui conduisait à une absence d'association avec le poids de naissance de l'enfant (Lecorguille et al., 2019). Il semble donc important de mettre également l'accent sur une surveillance de la prise de poids gestationnelle contrôlée chez les femmes ayant perdu du poids avant la grossesse.

Concernant l'alimentation du nourrisson, l'essai randomisé contrôlé ayant montré qu'un abaissement de la teneur en protéines des préparations infantiles permettait une croissance moins rapide dans les premiers mois de vie, plus proche de celle des enfants allaités exclusivement (Koletzko et al., 2009), a abouti à un abaissement de la teneur maximale en protéines dans les préparations infantiles commercialisées en Europe. Cependant, cette réglementation votée en 2016 n'est pas encore appliquée (Commission européenne, 2016).

L'intervention nutritionnelle ECAIL, actuellement mise en œuvre par l'équipe EAROH, permettra d'apporter des connaissances nouvelles concernant la prévention précoce (grossesse et 2 premières années de vie) des inégalités sociales de croissance (Cavalli et al., 2017). Cet essai contrôlé randomisé vise à évaluer l'efficacité d'un programme nutritionnel existant (le Programme MALIN, <http://programme-malin.com/>) sur l'alimentation et la croissance de jeunes enfants en situation de précarité. Ce programme comprend notamment un accompagnement sur les pratiques alimentaires (avec un focus important sur la promotion de

l'allaitement maternel et la conduite de la diversification alimentaire), tout en facilitant l'accès à des produits adaptés à l'alimentation infantile et familiale, à coût réduit. La prévention du tabagisme est également abordée dans ce programme qui, au-delà de l'alimentation, cherche à promouvoir des modes de vie sains.

Ainsi, il semblerait que des interventions ciblant les trois facteurs modifiables étudiés dans cette thèse pourraient contribuer à la réduction des inégalités sociales de croissance. Il est toutefois important de s'attacher à adapter ces interventions aux spécificités des différentes populations visées, afin de ne pas creuser les inégalités sociales existantes.

## **V. Conclusion**

En conclusion, ces travaux ont mis en évidence la présence d'inégalités sociales d'IMC et de surpoids très tôt dans la vie de l'enfant, qui sont la manifestation d'inégalités sociales du poids et de la taille. Ces inégalités sont en grande partie expliquées par l'IMC pré-gestationnel, le tabac pendant la grossesse ainsi que la durée d'allaitement, qui sont tous les trois des facteurs modifiables. Promouvoir une corpulence normale et l'arrêt du tabac chez les femmes en désir de grossesse, ainsi que l'allaitement pourrait contribuer à réduire les inégalités sociales de croissance pendant l'enfance, et ainsi atténuer les inégalités sociales de santé tout au long de la vie.

# Références bibliographiques

---

- Ahluwalia, N., Dalmasso, P., Rasmussen, M., Lipsky, L., Currie, C., Haug, E., . . . Cavallo, F. (2015). Trends in overweight prevalence among 11-, 13- and 15-year-olds in 25 countries in Europe, Canada and USA from 2002 to 2010. *Eur J Public Health, 25 Suppl 2*, 28-32. doi:10.1093/eurpub/ckv016
- Aizer, A., & Currie, J. (2014). The intergenerational transmission of inequality: maternal disadvantage and health at birth. *Science, 344*(6186), 856-861. doi:10.1126/science.1251872
- Apouey, B. H. (2016). Child physical development in the UK: the imprint of time and socioeconomic status. *Public Health, 141*, 255-263. doi:10.1016/j.puhe.2016.09.004
- Apouey, B. H., & Geoffard, P. Y. (2016). Parents' education and child body weight in France: The trajectory of the gradient in the early years. *Econ Hum Biol, 20*, 70-89. doi:10.1016/j.ehb.2015.10.005
- Azad, M. B., Vehling, L., Chan, D., Klopp, A., Nickel, N. C., McGavock, J. M., . . . Investigators, C. S. (2018). Infant Feeding and Weight Gain: Separating Breast Milk From Breastfeeding and Formula From Food. *Pediatrics, 142*(4). doi:10.1542/peds.2018-1092
- Backholer, K., Peters, S. A. E., Bots, S. H., Peeters, A., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2017). Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health, 71*(6), 550-557. doi:10.1136/jech-2016-207890
- Ballon, M., Botton, J., Charles, M. A., Carles, S., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., . . . Group, E. M.-C. C. S. (2018). Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. *Int J Obes (Lond), 42*(9), 1671-1679. doi:10.1038/s41366-018-0180-4
- Ballon, M., Botton, J., Forhan, A., de Lauzon-Guillain, B., Melchior, M., El Khoury, F., . . . Heude, B. (2019). Which modifiable prenatal factors mediate the relation between socio-economic position and a child's weight and length at birth? *Matern Child Nutr, e12878*. doi:10.1111/mcn.12878
- Bann, D., Johnson, W., Li, L., Kuh, D., & Hardy, R. (2018). Socioeconomic inequalities in childhood and adolescent body-mass index, weight, and height from 1953 to 2015: an analysis of four longitudinal, observational, British birth cohort studies. *Lancet Public Health, 3*(4), e194-e203. doi:10.1016/S2468-2667(18)30045-8
- Bannon, A. L., Waring, M. E., Leung, K., Masiero, J. V., Stone, J. M., Scannell, E. C., & Moore Simas, T. A. (2017). Comparison of Self-reported and Measured Pre-pregnancy Weight: Implications for Gestational Weight Gain Counseling. *Matern Child Health J, 21*(7), 1469-1478. doi:10.1007/s10995-017-2266-3
- Barker, D., Barker, M., Fleming, T., & Lampl, M. (2013). Developmental biology: Support mothers to secure future public health. *Nature, 504*(7479), 209-211. doi:10.1038/504209a
- Barker, D. J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ, 311*(6998), 171-174. doi:10.1136/bmj.311.6998.171
- Barker, D. J., Osmond, C., Forsen, T. J., Kajantie, E., & Eriksson, J. G. (2005). Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med, 353*(17), 1802-1809. doi:10.1056/NEJMoa044160
- Barker, D. J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., & Wadsworth, M. E. (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ, 298*(6673), 564-567. doi:10.1136/bmj.298.6673.564

- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*, 51(6), 1173-1182. doi:10.1037//0022-3514.51.6.1173
- Barriuso, L., Miqueleiz, E., Albaladejo, R., Villanueva, R., Santos, J. M., & Regidor, E. (2015). Socioeconomic position and childhood-adolescent weight status in rich countries: a systematic review, 1990-2013. *BMC Pediatr*, 15, 129. doi:10.1186/s12887-015-0443-3
- Batty, G. D., Shipley, M. J., Gunnell, D., Huxley, R., Kivimaki, M., Woodward, M., . . . Smith, G. D. (2009). Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies. *Econ Hum Biol*, 7(2), 137-152. doi:10.1016/j.ehb.2009.06.004
- Ben-Shlomo, Y., McCarthy, A., Hughes, R., Tilling, K., Davies, D., & Smith, G. D. (2008). Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension*, 52(4), 638-644. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114256
- Benonisdottir, S., Oddsson, A., Helgason, A., Kristjansson, R. P., Sveinbjornsson, G., Oskarsdottir, A., . . . Stefansson, K. (2016). Epigenetic and genetic components of height regulation. *Nat Commun*, 7, 13490. doi:10.1038/ncomms13490
- Betoko, A., Lioret, S., Heude, B., Hankard, R., Carles, S., Forhan, A., . . . Group, E. M.-C. C. S. (2017). Influence of infant feeding patterns over the first year of life on growth from birth to 5 years. *Pediatr Obes*, 12 Suppl 1, 94-101. doi:10.1111/ijpo.12213
- Blondel, B., & Kermarrec, M. (2011). Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003.
- Bonet, M., Marchand, L., Kaminski, M., Fohran, A., Betoko, A., Charles, M. A., . . . Group, E. M.-C. C. S. (2013). Breastfeeding duration, social and occupational characteristics of mothers in the French 'EDEN mother-child' cohort. *Matern Child Health J*, 17(4), 714-722. doi:10.1007/s10995-012-1053-4
- Botton, J., Heude, B., Maccario, J., Ducimetiere, P., Charles, M. A., & Group, F. S. (2008). Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr*, 87(6), 1760-1768. doi:10.1093/ajcn/87.6.1760
- Botton, J., Scherdel, P., Regnault, N., Heude, B., Charles, M. A., & Group, E. M.-C. C. S. (2014). Postnatal weight and height growth modeling and prediction of body mass index as a function of time for the study of growth determinants. *Ann Nutr Metab*, 65(2-3), 156-166. doi:10.1159/000362203
- Bouthoorn, S. H., Wijtzes, A. I., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Raat, H., & van Lenthe, F. J. (2014). Development of socioeconomic inequalities in obesity among Dutch pre-school and school-aged children. *Obesity (Silver Spring)*, 22(10), 2230-2237. doi:10.1002/oby.20843
- Braveman, P. A., Cubbin, C., Egerter, S., Chideya, S., Marchi, K. S., Metzler, M., & Posner, S. (2005). Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *JAMA*, 294(22), 2879-2888. doi:10.1001/jama.294.22.2879
- Cameron, A. J., Spence, A. C., Laws, R., Hesketh, K. D., Lioret, S., & Campbell, K. J. (2015). A Review of the Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity. *Curr Obes Rep*, 4(3), 350-362. doi:10.1007/s13679-015-0168-5
- Carles, S., Charles, M. A., Forhan, A., Slama, R., Heude, B., Botton, J., & group, E. m. c. s. (2016). A Novel Method to Describe Early Offspring Body Mass Index (BMI) Trajectories and to Study Its Determinants. *PLoS One*, 11(6), e0157766. doi:10.1371/journal.pone.0157766
- Cavalli, B., De Lauzon-Guillain, B., Turck, D., Béghin, L., Bonhoure, D., Deplanque, D., . . . Lioret, S. (2017). Difficultés rencontrées pour la réalisation d'une recherche

- interventionnelle en santé publique : l'étude ECAIL. *Cahiers de nutrition et diététique*, 52, 94-99.
- Chardon, O., Guignon, N., & de Saint Pol, T. (2015). La santé des élèves de grande section de maternelle en 2013 : des inégalités sociales dès le plus jeune âge. *DRESS Etudes Résultats*, 920, 1-6.
- Charles, M. A. (2013). [Developmental origins of adult health and disease: an important concept for social inequalities in health]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 61 Suppl 3, S133-138. doi:10.1016/j.respe.2013.05.013
- Chen, H., & Morris, M. J. (2007). Maternal smoking-A contributor to the obesity epidemic? *Obes Res Clin Pract*, 1(3), I-II. doi:10.1016/j.orcp.2007.07.004
- Chia, A. R., Chen, L. W., Lai, J. S., Wong, C. H., Neelakantan, N., van Dam, R. M., & Chong, M. F. (2019). Maternal Dietary Patterns and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. doi:10.1093/advances/nmy123
- Chung, A., Backholer, K., Wong, E., Palermo, C., Keating, C., & Peeters, A. (2016). Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obes Rev*, 17(3), 276-295. doi:10.1111/obr.12360
- Clayborne, Z. M., Giesbrecht, G. F., Bell, R. C., & Tomfohr-Madsen, L. M. (2017). Relations between neighbourhood socioeconomic status and birth outcomes are mediated by maternal weight. *Soc Sci Med*, 175, 143-151. doi:10.1016/j.socscimed.2016.12.041
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Chen, E., & Matthews, K. A. (2010). Childhood socioeconomic status and adult health. *Ann N Y Acad Sci*, 1186, 37-55. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05334.x
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320(7244), 1240-1243. doi:10.1136/bmj.320.7244.1240
- Commission européenne. Classification européenne des aptitudes/compétences, certifications et professions (ESCO) Retrieved from <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=1326&langId=fr>
- RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/127 DE LA COMMISSION du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et des enfants en bas âge, (2016).
- de Batz, C., Faucon, F., & Voynet, D. (2016). Évaluation du programme national nutrition santé 2011-2015 et 2016 (PNNS 3) et du plan obésité 2010-2013. *Inspection générale des affaires sociales*.
- De Cunto, A., Paviotti, G., Ronfani, L., Travan, L., Bua, J., Cont, G., & Demarini, S. (2014). Can body mass index accurately predict adiposity in newborns? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99(3), F238-239. doi:10.1136/archdischild-2013-305386
- Dennis, C. L. (2002). Breastfeeding initiation and duration: a 1990-2000 literature review. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 31(1), 12-32.
- Dennis, C. L., Shiri, R., Brown, H. K., Santos, H. P., Jr., Schmied, V., & Falah-Hassani, K. (2019). Breastfeeding rates in immigrant and non-immigrant women: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*, 15(3), e12809. doi:10.1111/mcn.12809
- Derrien, E. (2011). Epode devient VIF pour mieux lutter contre les inégalités sociales en matière de comportement alimentaire. *Pratiques en nutrition*, 7(28).
- Deschamps, V., de Lauzon-Guillain, B., Lafay, L., Borys, J. M., Charles, M. A., & Romon, M. (2009). Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among

- French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr*, 63(2), 282-291. doi:10.1038/sj.ejcn.1602914
- Diouf, I., Botton, J., Charles, M. A., Morel, O., Forhan, A., Kaminski, M., . . . Group, E. S. (2014). Specific role of maternal weight change in the first trimester of pregnancy on birth size. *Matern Child Nutr*, 10(3), 315-326. doi:10.1111/j.1740-8709.2012.00423.x
- EDEN. Retrieved from <http://eden.vjf.inserm.fr/index.php/fr>
- Ego, A., Prunet, C., Lebreton, E., Blondel, B., Kaminski, M., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2016). Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I - Méthodes de construction. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45, 155-164.
- Eide, M. G., Oyen, N., Skjaerven, R., Nilsen, S. T., Bjerkedal, T., & Tell, G. S. (2005). Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology*, 16(2), 175-181.
- Emery, C., Lafuma, A., Khoshnood, B., Fagnani, F., Dinot, J., & Sermet, C. (2007). Évaluation du coût associé à l'obésité en France. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 1(2), 28-34.
- Emmett, P. M., Jones, L. R., & Northstone, K. (2015). Dietary patterns in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Nutr Rev*, 73 Suppl 3, 207-230. doi:10.1093/nutrit/nuv055
- Engel, S. M., Joubert, B. R., Wu, M. C., Olshan, A. F., Haberg, S. E., Ueland, P. M., . . . London, S. J. (2014). Neonatal genome-wide methylation patterns in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Am J Epidemiol*, 179(7), 834-842. doi:10.1093/aje/kwt433
- Eschwege, E., Charles, M. A., Basdevant, A., Moisan, C., Bonnélye, G., Touboul, C., . . . Crine, A. (2012). Obépi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité.
- Evensen, E., Wilsgaard, T., Furberg, A. S., & Skeie, G. (2016). Tracking of overweight and obesity from early childhood to adolescence in a population-based cohort - the Tromsø Study, Fit Futures. *BMC Pediatr*, 16, 64. doi:10.1186/s12887-016-0599-5
- Faculté de médecine RTH Laennec Lyon. (2008). AUDIPOG.
- Field, T. (2011). Prenatal depression effects on early development: a review. *Infant Behav Dev*, 34(1), 1-14. doi:10.1016/j.infbeh.2010.09.008
- Fields, D. A., Gilchrist, J. M., Catalano, P. M., Gianni, M. L., Roggero, P. M., & Mosca, F. (2011). Longitudinal body composition data in exclusively breast-fed infants: a multicenter study. *Obesity (Silver Spring)*, 19(9), 1887-1891. doi:10.1038/oby.2011.11
- Finch, B. K., & Beck, A. N. (2011). Socio-economic status and z-score standardized height-for-age of U.S.-born children (ages 2-6). *Econ Hum Biol*, 9(3), 272-276. doi:10.1016/j.ehb.2011.02.005
- Flacking, R., Nyqvist, K. H., & Ewald, U. (2007). Effects of socioeconomic status on breastfeeding duration in mothers of preterm and term infants. *Eur J Public Health*, 17(6), 579-584. doi:10.1093/eurpub/ckm019
- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(1), 71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905
- Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R., & Ward, A. M. (2012). Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 345, e4759. doi:10.1136/bmj.e4759
- Fuhrer, R., & Rouillon, F. (1989). La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. *Psychiatry Psychobiol*, 163-166.

- Gabory, A., Chavatte-Palmer, P., Vambergue, A., & Tarrade, A. (2016). [Impact of maternal obesity and diabetes on placental function]. *Med Sci (Paris)*, 32(1), 66-73. doi:10.1051/medsci/20163201011
- Galobardes, B., McCormack, V. A., McCarron, P., Howe, L. D., Lynch, J., Lawlor, D. A., & Smith, G. D. (2012). Social inequalities in height: persisting differences today depend upon height of the parents. *PLoS One*, 7(1), e29118. doi:10.1371/journal.pone.0029118
- Garrido-Miguel, M., Cavero-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., Rodriguez-Artalejo, F., Moreno, L. A., Ruiz, J. R., . . . Martinez-Vizcaino, V. (2019). Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children From 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, e192430. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2430
- Gaudet, L., Ferraro, Z. M., Wen, S. W., & Walker, M. (2014). Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2014, 640291. doi:10.1155/2014/640291
- Gibbs, B. G., & Forste, R. (2014). Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes*, 9(2), 135-146. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00155.x
- Gissler, M., Merilainen, J., Vuori, E., & Hemminki, E. (2003). Register based monitoring shows decreasing socioeconomic differences in Finnish perinatal health. *J Epidemiol Community Health*, 57(6), 433-439. doi:10.1136/jech.57.6.433
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., & Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359(1), 61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Pinal, C. (2005). The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*, 1(3), 130-141. doi:10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x
- Guignon, N., Collet, M., Gonzalez, L., de Saint Pol, T., Guthmann, J. P., & Fonteneau, L. (2010). La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006. *DRESS Etudes Résultats*, 737, 1-8.
- Guignon, N., Delmas, M., Fonteneau, L., & Perrine, A. (2017). La santé des élèves de CM2 en 2015: un bilan contrasté selon l'origine sociale. *Études et résultats*, 933, 1-6.
- Guignon, N., Herbet, J., Fonteneau, L., & Guthmann, J. (2008). La santé des enfants scolarisés en CM2 en 2004-2005. Premiers résultats *Etudes et résultats (DRESS)*, 632, 1-8.
- Hagman, E., Danielsson, P., Brandt, L., Svensson, V., Ekblom, A., & Marcus, C. (2017). Childhood Obesity, Obesity Treatment Outcome, and Achieved Education: A Prospective Cohort Study. *J Adolesc Health*, 61(4), 508-513. doi:10.1016/j.jadohealth.2017.04.009
- Hapo Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58(2), 453-459. doi:10.2337/db08-1112
- Harkonen, J., Lindberg, M., Karlsson, L., Karlsson, H., & Scheinin, N. M. (2018). Education is the strongest socio-economic predictor of smoking in pregnancy. *Addiction*, 113(6), 1117-1126. doi:10.1111/add.14158
- Harmon, K. A., Gerard, L., Jensen, D. R., Kealey, E. H., Hernandez, T. L., Reece, M. S., . . . Bessesen, D. H. (2011). Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*, 34(10), 2198-2204. doi:10.2337/dc11-0723
- Hein, A., Rauh, C., Engel, A., Haberle, L., Dammer, U., Voigt, F., . . . Goecke, T. W. (2014). Socioeconomic status and depression during and after pregnancy in the Franconian Maternal Health Evaluation Studies (FRAMES). *Arch Gynecol Obstet*, 289(4), 755-763. doi:10.1007/s00404-013-3046-y

- Henry, S. K., Grant, M. M., & Cropsey, K. L. (2018). Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*, 234, 270-275. doi:10.1016/j.jad.2018.02.071
- Hercberg, S., Chat-Yung, S., & Chaulia, M. (2008). The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health*, 53(2), 68-77.
- Hernan, M. A. (2004). A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health*, 58(4), 265-271. doi:10.1136/jech.2002.006361
- Herngreen, W. P., van Buuren, S., van Wieringen, J. C., Reerink, J. D., Verloove-Vanhorick, S. P., & Ruys, J. H. (1994). Growth in length and weight from birth to 2 years of a representative sample of Netherlands children (born in 1988-89) related to socioeconomic status and other background characteristics. *Ann Hum Biol*, 21(5), 449-463.
- Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M. J., . . . group, E. m.-c. c. s. (2016). Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*, 45(2), 353-363. doi:10.1093/ije/dyv151
- Heude, B., Kettaneh, A., Rakotovao, R., Bresson, J. L., Borys, J. M., Ducimetiere, P., & Charles, M. A. (2005). Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood: the Fleurbaix-Laventie Ville Sante Study. *Int J Obes (Lond)*, 29(10), 1222-1229. doi:10.1038/sj.ijo.0802920
- Hirst, J. E., Knight, H. E., Ohuma, E. O., Dwyer, T., Hennig, B. D., Papageorghiou, A. T., . . . Kennedy, S. H. (2018). Social gradient of birthweight in England assessed using the INTERGROWTH-21(st) gestational age-specific standard. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. doi:10.1136/archdischild-2018-315295
- Hoffmann, K., De Gelder, R., Hu, Y., Bopp, M., Vitrai, J., Lahelma, E., . . . van Lenthe, F. J. (2017). Trends in educational inequalities in obesity in 15 European countries between 1990 and 2010. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 14(1), 63. doi:10.1186/s12966-017-0517-8
- Holland, E., Moore Simas, T. A., Doyle Curiale, D. K., Liao, X., & Waring, M. E. (2013). Self-reported pre-pregnancy weight versus weight measured at first prenatal visit: effects on categorization of pre-pregnancy body mass index. *Matern Child Health J*, 17(10), 1872-1878. doi:10.1007/s10995-012-1210-9
- Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104(467), 30-37. doi:10.1111/apa.13133
- Howe, L. D., Lawlor, D. A., & Propper, C. (2013). Trajectories of socioeconomic inequalities in health, behaviours and academic achievement across childhood and adolescence. *J Epidemiol Community Health*, 67(4), 358-364. doi:10.1136/jech-2012-201892
- Howe, L. D., Tilling, K., Galobardes, B., Smith, G. D., Gunnell, D., & Lawlor, D. A. (2012). Socioeconomic differences in childhood growth trajectories: at what age do height inequalities emerge? *J Epidemiol Community Health*, 66(2), 143-148. doi:10.1136/jech.2010.113068
- Howe, L. D., Tilling, K., Galobardes, B., Smith, G. D., Ness, A. R., & Lawlor, D. A. (2011). Socioeconomic disparities in trajectories of adiposity across childhood. *Int J Pediatr Obes*, 6(2-2), e144-153. doi:10.3109/17477166.2010.500387
- Imai, K., Keele, L., & Tingley, D. (2010). A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods*, 15(4), 309-334. doi:10.1037/a0020761
- INSERM. (2000). Childhood obesity: Screening and prevention. In *INSERM Collective Expert Reports*. Paris.

- Jansen, P. W., Mensah, F. K., Nicholson, J. M., & Wake, M. (2013). Family and neighbourhood socioeconomic inequalities in childhood trajectories of BMI and overweight: longitudinal study of Australian children. *PLoS One*, 8(7), e69676. doi:10.1371/journal.pone.0069676
- Jansen, P. W., Tiemeier, H., Looman, C. W., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Moll, H. A., . . . Raat, H. (2009). Explaining educational inequalities in birthweight: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(3), 216-228. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01023.x
- Johnson, L., van Jaarsveld, C. H., Llewellyn, C. H., Cole, T. J., & Wardle, J. (2014). Associations between infant feeding and the size, tempo and velocity of infant weight gain: SITAR analysis of the Gemini twin birth cohort. *Int J Obes (Lond)*, 38(7), 980-987. doi:10.1038/ijo.2014.61
- Johnson, M., Backman, D., Kohatsu, N., Stewart, O., Abbott, R., Yu, Z., & Lee, P. (2016). Interventions for Reducing Body Mass Index and Other Weight-related Indicators: A Review of Systematic Reviews. *Institute for population health improvement*, 10.
- Johnson, W., Bann, D., & Hardy, R. (2018). Infant weight gain and adolescent body mass index: comparison across two British cohorts born in 1946 and 2001. *Arch Dis Child*, 103(10), 974-980. doi:10.1136/archdischild-2017-314079
- Jornayvaz, F. R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G., & Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*, 15, 73. doi:10.1186/s12933-016-0389-2
- Kelishadi, R., Haghdoost, A. A., Jamshidi, F., Aliramezany, M., & Moosazadeh, M. (2015). Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr Int Child Health*, 35(2), 110-123. doi:10.1179/2046905514Y.0000000136
- Knai, C., Lobstein, T., Darmon, N., Rutter, H., & McKee, M. (2012). Socioeconomic patterning of childhood overweight status in Europe. *Int J Environ Res Public Health*, 9(4), 1472-1489. doi:10.3390/ijerph9041472
- Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., & McGeary, J. E. (2012). The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol*, 24(4), 1377-1390. doi:10.1017/S0954579412000776
- Koletzko, B., von Kries, R., Closa, R., Escribano, J., Scaglioni, S., Giovannini, M., . . . European Childhood Obesity Trial Study, G. (2009). Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 89(6), 1836-1845. doi:10.3945/ajcn.2008.27091
- Kupers, L. K., Xu, X., Jankipersadsing, S. A., Vaez, A., la Bastide-van Gemert, S., Scholtens, S., . . . Snieder, H. (2015). DNA methylation mediates the effect of maternal smoking during pregnancy on birthweight of the offspring. *Int J Epidemiol*, 44(4), 1224-1237. doi:10.1093/ije/dyv048
- Lancaster, T., Stead, L., Silagy, C., & Sowden, A. (2000). Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*, 321(7257), 355-358.
- Lang, T. (2014). Inégalités sociales de santé. [Social Health Inequalities]. *Les Tribunes de la santé*, 43(2), 31-38. doi:10.3917/seve.043.0031
- Lang, T., Cases, C., Chauvin, P., Duriez, M., & Gremy, I. (2009). Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. *Haut Conseil de la santé publique*.
- Lange, T., Rasmussen, M., & Thygesen, L. C. (2013). Assessing natural direct and indirect effects through multiple pathways. *American journal of epidemiology*, 179(4), 513-518.
- Lange, T., Vansteelandt, S., & Bekaert, M. (2012). A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *Am J Epidemiol*, 176(3), 190-195. doi:10.1093/aje/kwr525

- Langnase, K., Mast, M., Danielzik, S., Spethmann, C., & Muller, M. J. (2003). Socioeconomic gradients in body weight of German children reverse direction between the ages of 2 and 6 years. *J Nutr*, *133*(3), 789-796. doi:10.1093/jn/133.3.789
- Lecorguille, M., Jacota, M., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., Cheminat, M., Charles, M. A., & Heude, B. (2019). An association between maternal weight change in the year before pregnancy and infant birth weight: ELFE, a French national birth cohort study. *PLoS Med*, *16*(8), e1002871. doi:10.1371/journal.pmed.1002871
- Leng, B., Jin, Y., Li, G., Chen, L., & Jin, N. (2015). Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*, *33*(2), 221-229. doi:10.1097/HJH.0000000000000428
- Lindqvist, P. G., & Molin, J. (2005). Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*, *25*(3), 258-264. doi:10.1002/uog.1806
- Lioret, S., Maire, B., Volatier, J. L., & Charles, M. A. (2007). Child overweight in France and its relationship with physical activity, sedentary behaviour and socioeconomic status. *Eur J Clin Nutr*, *61*(4), 509-516. doi:10.1038/sj.ejcn.1602538
- Lioret, S., Touvier, M., Dubuisson, C., Dufour, A., Calamassi-Tran, G., Lafay, L., . . . Maire, B. (2009). Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obesity (Silver Spring)*, *17*(5), 1092-1100. doi:10.1038/oby.2008.619
- Lioret, S., Volatier, J., Basdevant, A., Pouillot, R., Maffre, J., & Martin, A. (2001). Prévalence de l'obésité infantile en France : aspects démographiques, géographiques et socio-économiques, d'après l'enquête INCA. *Cah Nutr Diététique*, *36*(6), 405-411.
- Logan, C. A., Siziba, L. P., Koenig, W., Carr, P., Brenner, H., Rothenbacher, D., & Genuneit, J. (2019). Leptin in Human Milk and Child Body Mass Index: Results of the Ulm Birth Cohort Studies. *Nutrients*, *11*(8). doi:10.3390/nu11081883
- Lumley, J., Chamberlain, C., Dowswell, T., Oliver, S., Oakley, L., & Watson, L. (2009). Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001055. doi:10.1002/14651858.CD001055.pub3
- Mackenbach, J. P., Stirbu, I., Roskam, A. J., Schaap, M. M., Menvielle, G., Leinsalu, M., . . . European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in, H. (2008). Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*, *358*(23), 2468-2481. doi:10.1056/NEJMsa0707519
- Mackinnon, D. P., Warsi, G., & Dwyer, J. H. (1995). A Simulation Study of Mediated Effect Measures. *Multivariate Behav Res*, *30*(1), 41. doi:10.1207/s15327906mbr3001\_3
- Marmot, M. (2005). Social determinants of health inequalities. *Lancet*, *365*(9464), 1099-1104. doi:10.1016/S0140-6736(05)71146-6
- Martinson, M. L., & Reichman, N. E. (2016). Socioeconomic Inequalities in Low Birth Weight in the United States, the United Kingdom, Canada, and Australia. *Am J Public Health*, *106*(4), 748-754. doi:10.2105/AJPH.2015.303007
- Massoud, M., Duyme, M., Fontanges, M., Foetale, C. F. d. E., & Combourieu, D. (2015). Courbe d'estimation de poids foetal 2014. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.
- Matijasevich, A., Howe, L. D., Tilling, K., Santos, I. S., Barros, A. J., & Lawlor, D. A. (2012). Maternal education inequalities in height growth rates in early childhood: 2004 Pelotas birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *26*(3), 236-249. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01251.x
- McCrory, C., O'Leary, N., Fraga, S., Ribeiro, A. I., Barros, H., Kartiosuo, N., . . . Lifepath, C. (2017). Socioeconomic differences in children's growth trajectories from infancy to early adulthood: evidence from four European countries. *J Epidemiol Community Health*, *71*(10), 981-989. doi:10.1136/jech-2016-208556

- McLaren, L. (2007). Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*, 29, 29-48. doi:10.1093/epirev/mxm001
- Ministère de l'Économie et des Finances. (2016). Obésité : quelles conséquences pour l'économie et comment les limiter ? *Trésor ECO*, 179, 12.
- Moisy, M. (2017). Poids à la naissance et origine sociale : qui sont les enfants les plus exposés au surpoids et à l'obésité ? *DRESS Etudes Résultats*, 1045.
- Monteiro, P. O., & Victora, C. G. (2005). Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*, 6(2), 143-154. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x
- Morgen, C. S., Andersen, P. K., Mortensen, L. H., Howe, L. D., Rasmussen, M., Due, P., . . . Andersen, A. N. (2017). Socioeconomic disparities in birth weight and body mass index during infancy through age 7 years: a study within the Danish National Birth Cohort. *BMJ Open*, 7(1), e011781. doi:10.1136/bmjopen-2016-011781
- Mortensen, L. H., Diderichsen, F., Smith, G. D., & Andersen, A. M. (2009). The social gradient in birthweight at term: quantification of the mediating role of maternal smoking and body mass index. *Hum Reprod*, 24(10), 2629-2635. doi:10.1093/humrep/dep211
- OECD. (2008). Growing unequal? : Income Distribution and Poverty in OECD Countries. *OECD Publishing, Paris*.
- Olds, T., Maher, C., Zumin, S., Peneau, S., Lioret, S., Castetbon, K., . . . Summerbell, C. (2011). Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes*, 6(5-6), 342-360. doi:10.3109/17477166.2011.605895
- OMS. (1995). Physical status: the use and interpretation of biometry. Report of a WHO expert committee. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization; .
- OMS. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*: World Health Organization.
- Ong, K. K., & Loos, R. J. (2006). Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta paediatrica*, 95(8), 904-908.
- Oskarsdottir, G. N., Sigurdsson, H., & Gudmundsson, K. G. (2017). Smoking during pregnancy: A population-based study. *Scand J Public Health*, 45(1), 10-15. doi:10.1177/1403494816676034
- Panico, L., Tô, M., & Thévenon, O. (2015). La fréquence des naissances de petit poids : quelle est l'influence de la situation socioéconomique des mères ? *Population & Sociétés*(523).
- Pearl, J. (2001). Direct and indirect effects. *Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, San Francisco, CA: Morgan Kaufman*, 411-420.
- Pearl, J. (2009). Causality: Models, Reasoning, and Inference. *New York, NY : Cambridge University Press*.
- Peterson, C. M., Su, H., Thomas, D. M., Heo, M., Golnabi, A. H., Pietrobelli, A., & Heymsfield, S. B. (2017). Tri-Ponderal Mass Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence. *JAMA Pediatr*, 171(7), 629-636. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0460
- Pizzi, C., Cole, T. J., Richiardi, L., dos-Santos-Silva, I., Corvalan, C., & De Stavola, B. (2014). Prenatal influences on size, velocity and tempo of infant growth: findings from three contemporary cohorts. *PLoS One*, 9(2), e90291. doi:10.1371/journal.pone.0090291
- Pulgaron, E. R. (2013). Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther*, 35(1), A18-32. doi:10.1016/j.clinthera.2012.12.014
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401.

- Regnault, N., Botton, J., Forhan, A., Hankard, R., Thiebaugeorges, O., Hillier, T. A., . . . Charles, M. A. (2010). Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am J Clin Nutr*, *92*(3), 594-602. doi:10.3945/ajcn.2010.29292
- Reilly, J. J., & Kelly, J. (2011). Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*, *35*(7), 891-898. doi:10.1038/ijo.2010.222
- Reiss, F. (2013). Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Soc Sci Med*, *90*, 24-31. doi:10.1016/j.socscimed.2013.04.026
- Rogers, J. M. (2019). Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res*. doi:10.1002/bdr2.1550
- Rolland-Cachera, M. F., & Peneau, S. (2013). Growth trajectories associated with adult obesity. *World Rev Nutr Diet*, *106*, 127-134. doi:10.1159/000342564
- Rudolph, K. E., Goin, D. E., Paksarian, D., Crowder, R., Merikangas, K. R., & Stuart, E. A. (2019). Causal Mediation Analysis With Observational Data: Considerations and Illustration Examining Mechanisms Linking Neighborhood Poverty to Adolescent Substance Use. *Am J Epidemiol*, *188*(3), 598-608. doi:10.1093/aje/kwy248
- Ruijsbroek, A., Wijga, A. H., Kerkhof, M., Koppelman, G. H., Smit, H. A., & Droomers, M. (2011). The development of socio-economic health differences in childhood: results of the Dutch longitudinal PIAMA birth cohort. *BMC Public Health*, *11*, 225. doi:10.1186/1471-2458-11-225
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Kukla, L., Svancara, J., Riitta-Jarvelin, M., . . . Pikhart, H. (2015). Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*, *69*(9), 826-833. doi:10.1136/jech-2014-205387
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Porta, D., Forastiere, F., Hryhorczuk, D., . . . Pikhart, H. (2016). Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatr Perinat Epidemiol*, *30*(3), 274-284. doi:10.1111/ppe.12285
- Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A. K., Sofi, N. Y., Kumar, R., & Bhadoria, A. S. (2015). Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*, *4*(2), 187-192. doi:10.4103/2249-4863.154628
- Saldanha-Gomes, C., Heude, B., Charles, M. A., de Lauzon-Guillain, B., Botton, J., Carles, S., . . . Lioret, S. (2017). Prospective associations between energy balance-related behaviors at 2 years of age and subsequent adiposity: the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond)*, *41*(1), 38-45. doi:10.1038/ijo.2016.138
- Samani-Radia, D., & McCarthy, H. D. (2011). Comparison of children's body fatness between two contrasting income groups: contribution of height difference. *Int J Obes (Lond)*, *35*(1), 128-133. doi:10.1038/ijo.2010.116
- Schaffarczyk, E. (2015). *Tabac et grossesse : une association à proscrire*.
- Shavers, V. L. (2007). Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc*, *99*(9), 1013-1023.
- Shenkin, S. D., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2004). Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol Bull*, *130*(6), 989-1013. doi:10.1037/0033-2909.130.6.989
- Shrestha, S., Rasmussen, S. H., Pottgard, A., Angquist, L. H., Jess, T., Allin, K. H., . . . Baker, J. L. (2019). Associations between adult height and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health*, *73*(7), 681-688. doi:10.1136/jech-2018-211567

- Shrewsbury, V., & Wardle, J. (2008). Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*, *16*(2), 275-284. doi:10.1038/oby.2007.35
- Sidorchuk, A., Agardh, E. E., Aremu, O., Hallqvist, J., Allebeck, P., & Moradi, T. (2009). Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, *20*(4), 459-471. doi:10.1007/s10552-009-9300-8
- Simmonds, M., Llewellyn, A., Owen, C. G., & Woolacott, N. (2016). Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, *17*(2), 95-107. doi:10.1111/obr.12334
- Singh, A. S., Mulder, C., Twisk, J. W., van Mechelen, W., & Chinapaw, M. J. (2008). Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*, *9*(5), 474-488. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x
- Singhal, A., & Lanigan, J. (2007). Breastfeeding, early growth and later obesity. *Obes Rev*, *8 Suppl 1*, 51-54. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00318.x
- Sobal, J., & Stunkard, A. J. (1989). Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull*, *105*(2), 260-275.
- Sobel, M. E. (1982). Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. In S. Leinhardt (ed), *Sociological methodology*, 290-312.
- Stamatakis, E., Wardle, J., & Cole, T. J. (2010). Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: evidence for growing socioeconomic disparities. *Int J Obes (Lond)*, *34*(1), 41-47. doi:10.1038/ijo.2009.217
- Taine, M., Stengel, B., Forhan, A., Carles, S., Botton, J., Charles, M. A., . . . Group, E. M.-C. C. S. (2016). Rapid Early Growth May Modulate the Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 5 Years in the EDEN Cohort Study. *Hypertension*, *68*(4), 859-865. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529
- Tchetgen Tchetgen, E. J. (2013). Inverse odds ratio-weighted estimation for causal mediation analysis. *Stat Med*, *32*(26), 4567-4580. doi:10.1002/sim.5864
- Teraura, H., Suzuki, T., & Kotani, K. (2019). Association of taller stature with lower cardiovascular disease mortality in Asian people: a systematic review. *J Physiol Anthropol*, *38*(1), 6. doi:10.1186/s40101-019-0197-y
- Thibault, H., Carriere, C., Langevin, C., Kossi Deti, E., Barberger-Gateau, P., & Maurice, S. (2013). Prevalence and factors associated with overweight and obesity in French primary-school children. *Public Health Nutr*, *16*(2), 193-201. doi:10.1017/S136898001200359X
- Thompson, A. L., Adair, L. S., & Bentley, M. E. (2013). Pressuring and restrictive feeding styles influence infant feeding and size among a low-income African-American sample. *Obesity (Silver Spring)*, *21*(3), 562-571. doi:10.1002/oby.20091
- Toschke, A. M., Montgomery, S. M., Pfeiffer, U., & von Kries, R. (2003). Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol*, *158*(11), 1068-1074. doi:10.1093/aje/kwg258
- Uphoff, E., Cabieses, B., Pinart, M., Valdes, M., Anto, J. M., & Wright, J. (2015). A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J*, *46*(2), 364-374. doi:10.1183/09031936.00114514
- Van Den Berg, G., Van Eijdsden, M., Galindo-Garre, F., Vrijkotte, T., & Gemke, R. (2013). Low maternal education is associated with increased growth velocity in the first year of life and in early childhood: the ABCD study. *Eur J Pediatr*, *172*(11), 1451-1457. doi:10.1007/s00431-013-2063-y
- van den Berg, G., van Eijdsden, M., Vrijkotte, T. G., & Gemke, R. J. (2012). Educational inequalities in perinatal outcomes: the mediating effect of smoking and environmental tobacco exposure. *PLoS One*, *7*(5), e37002. doi:10.1371/journal.pone.0037002

- van den Berg, G., van Eijnsden, M., Vrijkotte, T. G., & Gemke, R. J. (2013). BMI may underestimate the socioeconomic gradient in true obesity. *Pediatr Obes*, 8(3), e37-40. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00133.x
- van Rossem, L., Silva, L. M., Hokken-Koelega, A., Arends, L. R., Moll, H. A., Jaddoe, V. W., . . . Raat, H. (2010). Socioeconomic status is not inversely associated with overweight in preschool children. *J Pediatr*, 157(6), 929-935 e921. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.008
- VanderWeele, T. J. (2009). Marginal structural models for the estimation of direct and indirect effects. *Epidemiology*, 20(1), 18-26. doi:10.1097/EDE.0b013e31818f69ce
- VanderWeele, T. J., & Vansteelandt, S. (2014). Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiol Methods*, 2(1), 95-115. doi:10.1515/em-2012-0010
- Vansteelandt, S., & Daniel, R. M. (2017). Interventional Effects for Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiology*, 28(2), 258-265. doi:10.1097/EDE.0000000000000596
- Verdot C, T. M., Salanave B, Deschamps V. (2017). Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd*, 13, 234-241.
- Vilagut, G., Forero, C. G., Barbaglia, G., & Alonso, J. (2016). Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(5), e0155431. doi:10.1371/journal.pone.0155431
- Villar, J., Puglia, F. A., Fenton, T. R., Cheikh Ismail, L., Staines-Urias, E., Giuliani, F., . . . Bhutta, Z. A. (2017). Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21(st) project. *Pediatr Res*, 82(2), 305-316. doi:10.1038/pr.2017.52
- Wabitsch, M., Moss, A., & Kromeyer-Hauschild, K. (2014). Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med*, 12, 17. doi:10.1186/1741-7015-12-17
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Geay, B., . . . Lioret, S. (2015). Durée de l'allaitement en France selon les caractéristiques des parents et de la naissance. Résultats de l'étude longitudinale française Elfe, 2011.
- Wagner, S., Kersuzan, C., Gojard, S., Tichit, C., Nicklaus, S., Thierry, X., . . . de Lauzon-Guillain, B. (2019). Breastfeeding initiation and duration in France: The importance of intergenerational and previous maternal breastfeeding experiences - results from the nationwide ELFE study. *Midwifery*, 69, 67-75. doi:10.1016/j.midw.2018.10.020
- Wang, L., van Grieken, A., Yang-Huang, J., Vlasblom, E., L'Hoir, M. P., Boere-Boonekamp, M. M., & Raat, H. (2018). Relationship between socioeconomic status and weight gain during infancy: The BeeBOFT study. *PLoS One*, 13(11), e0205734. doi:10.1371/journal.pone.0205734
- Wang, Y., & Lobstein, T. (2006). Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*, 1(1), 11-25.
- Werle, C. C. C. (2012). The boomerang effect of mandatory sanitary messages to prevent obesity. *Marketing letters*, 23(3), 883-891.
- Wickstrom, R. (2007). Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol*, 5(3), 213-222. doi:10.2174/157015907781695955
- Wijlaars, L. P., Johnson, L., van Jaarsveld, C. H., & Wardle, J. (2011). Socioeconomic status and weight gain in early infancy. *Int J Obes (Lond)*, 35(7), 963-970. doi:10.1038/ijo.2011.88

- Williams, E. P., Mesidor, M., Winters, K., Dubbert, P. M., & Wyatt, S. B. (2015). Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*, 4(3), 363-370. doi:10.1007/s13679-015-0169-4
- Williams, S. M., & Goulding, A. (2009). Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity (Silver Spring)*, 17(2), 335-341. doi:10.1038/oby.2008.547
- Yuan, W. L., Nicklaus, S., Lioret, S., Lange, C., Forhan, A., Heude, B., . . . de Lauzon-Guillain, B. (2017). Early factors related to carbohydrate and fat intake at 8 and 12 months: results from the EDEN mother-child cohort. *Eur J Clin Nutr*, 71(2), 219-226. doi:10.1038/ejcn.2016.216
- Zanetti, D., Tikkanen, E., Gustafsson, S., Priest, J. R., Burgess, S., & Ingelsson, E. (2018). Birthweight, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: Addressing the Barker Hypothesis With Mendelian Randomization. *Circ Genom Precis Med*, 11(6), e002054. doi:10.1161/circgen.117.002054
- Zhao, H., Song, A., Zhang, Y., Zhen, Y., Song, G., & Ma, H. (2018). The association between birth weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J*, 65(9), 923-933. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0072
- Zheng, M., Lamb, K. E., Grimes, C., Laws, R., Bolton, K., Ong, K. K., & Campbell, K. (2018). Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev*, 19(3), 321-332. doi:10.1111/obr.12632

# Annexes

---



## Annexe 1 : Equations pour calculer les z-scores selon les références AUDIPOG

### Formules pour le poids à la naissance

*Chez les garçons*

$$\text{ecart\_type\_pred} = -4,3397226739 + 0,402861345256*ag - 0,01167844789*ag^2 + 0,000109863095*ag^3$$

$$\text{moyenne\_pred} = 11,06869318192 - 0,63463603736*ag + 0,025385311114*ag^2 - 0,00028343446*ag^3$$

$$\text{Z\_scores\_Poids} = (\text{LOG}(\text{valeur\_Poids\_observee}) - \text{moyenne\_pred}) / \text{ecart\_type\_pred}$$

*Chez les filles*

$$\text{ecart\_type\_pred} = -4,13667133974 + 0,382827233935*ag - 0,01101958925*ag^2 + 0,000102753287*ag^3$$

$$\text{moyenne\_pred} = 10,57756060268 - 0,60716320319*ag + 0,024851303008*ag^2 - 0,00028027298*ag^3$$

$$\text{Z\_scores\_Poids} = (\text{LOG}(\text{valeur\_Poids\_observee}) - \text{moyenne\_pred}) / \text{ecart\_type\_pred}$$

### Formules pour la taille à la naissance

*Chez les garçons*

$$\text{ecart\_type\_pred} = -56,0552816179 + 5,194038268674*ag - 0,1506625261*ag^2 + 0,001424420272*ag^3$$

$$\text{moyenne\_pred} = 50,06894254422 - 4,00572135523*ag + 0,186686129219*ag^2 - 0,00215574049*ag^3$$

$$\text{Z\_scores\_Taille} = (\text{valeur\_Taille\_observee} - \text{moyenne\_pred}) / \text{ecart\_type\_pred}$$

*Chez les filles*

$$\text{ecart\_type\_pred} = -59,2880238464 + 5,39802559522*ag - 0,15428184703*ag^2 + 0,001437350107*ag^3$$

$$\text{moyenne\_pred} = 30,91419685296 - 2,42950191347*ag + 0,142594920869*ag^2 - 0,00175207738*ag^3$$

$$\text{Z\_scores\_Taille} = (\text{valeur\_Taille\_observee} - \text{moyenne\_pred}) / \text{ecart\_type\_pred}$$



## Annexe 2 : Programme sous R de la méthode de Lange et al.

```

```{r}
#chargement de la base de données
library(haven)
base_c <- read_sas("C:/Users/Morgane Ballon/Documents/A2 -Médiateurs/base_c.sas7bdat")
View(base_c)
```

#Recatégorisation des variables
```{r}
#si on utilise le package vgam, le médiateur doit être codé 1,2,...
base_c$tabac_3c1 <- 1+base_c$tabac_3c1
table(base_c$tabac_3c1)
```

```{r}
#création de la macro pour les futurs bootstrap
effectsep_tp <- function(mydata) {
  library(VGAM)

#régression du médiateur sur l'exposition, ajustés sur les variables d'ajustement
mydata$sestemp <- mydata$c24_dipl_r
fit <- vglm(tabac_3c1 ~ factor(sestemp)+factor(centre)+c24_Taille+factor(primipare)+age_acc, data=mydata, family=multinomial())

#création de la base contrefactuelle
levelsofExp <- unique(mydata$c24_dipl_r)
mydata$newID <- 1:nrow(mydata)
data1 <- mydata
data2 <- mydata
data3 <- mydata
data1$educ1 <- levelsofExp[1]
data2$educ1 <- levelsofExp[2]
data3$educ1 <- levelsofExp[3]
newtab <- rbind(data1,data2,data3)
newtab <- newtab[order(newtab$newID),]

#calcul des poids directs
newtab$sestemp <- newtab$c24_dipl_r
tempDir_tab <- as.matrix(predict(fit,type="response", newdata=newtab))[cbind(1:nrow(newtab),newtab$tabac_3c1)]
#calcul des poids indirects
newtab$sestemp <- newtab$educ1
tempIndir_tab <- as.matrix(predict(fit,type="response", newdata=newtab))[cbind(1:nrow(newtab),newtab$tabac_3c1)]
#calcul des poids finaux
newtab$w_tab <- tempIndir_tab/tempDir_tab

#modèle de la variable dépendante sur l'exposition, pondéré par les poids finaux
require(geepack)
newtab <- newtab[order(newtab$newID),]
m <- geeglm(zp_aud ~ factor(c24_dipl_r)+factor(educ1)
  +factor(centre)+factor(primipare)+c24_Taille+age_acc,
  data=newtab,family = "gaussian", weights=newtab$w_tab, id=newtab$newID)
return(coef(m)[1:5])
}
#appel de la macro
effectsep_tp(base)

```



**Annexe 3** : Inégalités sociales du poids, de la taille et de l'IMC de la naissance à 5 ans



1 **Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years**

2 M Ballon<sup>1,2\*</sup>, J Botton<sup>1,2,3</sup>, MA Charles<sup>1,2</sup>, S Carles<sup>1,2</sup>, B de Lauzon-Guillain<sup>1,2</sup>, A Forhan<sup>1,2</sup>, A  
3 Cameron<sup>4</sup>, B Heude<sup>1,2</sup>, S Lioret<sup>1,2</sup>; on behalf of the EDEN mother-child cohort study group<sup>5</sup>

4 **Author affiliations**

5 <sup>1</sup>Paris Descartes University, Paris, France

6 <sup>2</sup>U1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Research Center (CRESS), Early  
7 Origin of the Child's Health and Development Team (ORCHAD), Inserm, Villejuif, France

8 <sup>3</sup>Faculty of pharmacy, universit  Paris-Sud, universit  Paris-Saclay, 92296 Châtenay-Malabry,  
9 France

10 <sup>4</sup>Deakin University, Geelong, Australia. Global Obesity Centre, School of Health and Social  
11 Development.

12 <sup>5</sup>Members of the EDEN Mother-Child Cohort Study Group: I. Annesi-Maesano, J.Y. Bernard,  
13 J. Botton, M.A. Charles, P. Dargent-Molina, B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimet re, M. de  
14 Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M.  
15 Kaminski, B. Larroque , N. Lelong, J. Lepeule, G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F Pierre,  
16 R. Slama, M.J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer, O. Thiebaugeorges.

17

18 **Short running title:** Socioeconomic inequalities in early growth

19 **Corresponding Author (and requests for reprints):** Morgane Ballon, INSERM, UMR1153  
20 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Early ORigin of the  
21 Child's Health And Development Team (ORCHAD), 16, avenue Paul Vaillant Couturier,  
22 94807 Villejuif Cedex France. [morgane.ballon@inserm.fr](mailto:morgane.ballon@inserm.fr); +033 1 45 59 51 78

23 **Conflict of interest**

24 None of the authors had a conflict of interest.

25

26 **Funding:**

27 Support for the EDEN study (Étude des Déterminants pré- et postnatals précoces du  
28 développement et de la santé de l'ENfant) was provided by the following organizations:  
29 Fondation pour la Recherche Médicale, French Ministry of Research, Institut Fédératif de  
30 Recherche and Cohort Program, INSERM Nutrition Research Program, French Ministry of  
31 Health Perinatal Program, French Agency for Environment Security (AFFSET), French  
32 National Institute for Population Health Surveillance (INVS), Paris-Sud University, French  
33 National Institute for Health Education (INPES), Nestlé, Mutuelle Générale de l'Éducation  
34 Nationale, French Speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism (Alfediam),  
35 National Agency for Research (ANR nonthematic program), and National Institute for Research  
36 in Public Health (IRESP TGIR Cohorte Santé 2008 Program). The study sponsors were not  
37 involved in the study design, data collection, or data analyses.

38 **Abbreviations:** Body Mass Index (BMI); Ponderal Index (PI); Overweight (OW)

39

40 **Abstract**

41 **Background/Objectives:** Studies in high income countries show that despite the positive  
42 association of weight with socioeconomic position at birth, an inverse socioeconomic gradient  
43 in overweight (OW) appears later in childhood. The objectives were to understand the natural  
44 history of socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index (BMI), by  
45 investigating their associations with maternal educational level between birth and five years,  
46 separately in boys and girls.

47 **Subjects/Methods:** A published work of growth modelling between birth and 5 years allowed  
48 us to calculate predicted weight, height and BMI at 1 month, 6 months, 1, 3 and 5 years for  
49 1735 children from the French EDEN mother-child cohort. Associations between maternal  
50 education and predicted measures of body size were analysed with marginal linear and logistic  
51 models, stratified by sex.

52 **Results:** In girls, despite a positive association between maternal education and birthweight, an  
53 inverse socioeconomic gradient was observed as early as 1 month for BMI. Girls whose mothers  
54 had low education levels were shorter on the whole than their counterparts with better-educated  
55 mothers, despite their similar weights. In boys, no socioeconomic gradient in BMI was observed  
56 at any age, including birth, but positive associations were found as early as 1 month for both  
57 weight and height.

58 **Conclusion:** The emergence of an inverse socioeconomic gradient in BMI and OW apparently  
59 results from a complex pattern of socioeconomic inequalities in weight and height from 1 month  
60 onwards. The very start of life thus appears to be an important window of opportunity for  
61 addressing socioeconomic inequalities in growth.

62

63

## 64 INTRODUCTION

65 Childhood overweight (OW) and obesity are an important public health concern worldwide  
66 because of their relations to a range of short- and long-term health issues.<sup>1-3</sup> Moreover, OW  
67 children are more likely to remain OW in adulthood.<sup>4</sup> Childhood is therefore a critical window  
68 for preventing the development of excessive adiposity and its associated negative health  
69 outcomes, which are likely to accumulate across the life course.

70 The prevalence of OW in children has sharply increased worldwide since the 1970s, although  
71 evidence suggests that it has stabilized in some industrialized countries in recent years.<sup>5-9</sup> An  
72 inverse association between socioeconomic position and child adiposity has been identified,<sup>10,</sup>  
73 <sup>11</sup> and its gradient is reported to widen with age<sup>12-14</sup> as well as with time, since stronger  
74 gradients have been observed in more recent studies.<sup>15-17</sup> This inverse socioeconomic gradient  
75 in the body mass index (BMI) of children seems paradoxical in view of the positive association  
76 between socioeconomic position and weight observed at birth.<sup>18, 19</sup> Given the switch from lower  
77 weight at birth to greater adiposity during childhood in more disadvantaged children, growth  
78 history from birth, including the effects of changes in weight and height or length on BMI  
79 gradient, is an interesting topic. Various studies have examined the age at which this inverse  
80 socioeconomic gradient in BMI or OW appears, with findings of around 4 years in England,<sup>13</sup>  
81 before 4-5 years in Australia,<sup>14</sup> between 2 and 7 years in Germany<sup>20</sup>, before 7 years in  
82 Denmark<sup>21</sup> and around 6 years in Holland.<sup>12, 22</sup> This gradient may operate differently according  
83 to sex, in view of the steeper socioeconomic inequalities in BMI and OW<sup>13, 23, 24</sup> or in length<sup>25,</sup>  
84 <sup>26</sup> that have been reported in girls. However, most of the studies that have explored the age of  
85 onset of the inverse socioeconomic gradient in BMI or OW are limited by both ages at data  
86 collection and the methods used, which do not take the non-linear shape of the BMI or z-score  
87 BMI growth trajectories into account accurately.

88 In France, separate cross-sectional studies have demonstrated an inverse relation between  
89 socioeconomic position and OW at both 5-6 years<sup>27-29</sup> and at 2 years.<sup>30</sup> Given this background,  
90 we hypothesised that this inverse relation with socioeconomic position was likely to be apparent  
91 by 2 years of age. Our objectives were to understand the natural history of socioeconomic  
92 inequalities in weight, height and BMI, by investigating their associations with maternal  
93 education levels between birth and five years, separately in boys and girls.

## 94 **SUBJECTS AND METHODS**

### 95 **Study design and participants**

96 The EDEN mother-child cohort aimed to assess pre- and post-natal determinants of child  
97 growth, health and development. This cohort included 2002 pregnant women recruited in two  
98 maternity hospitals (in Poitiers and Nancy, France) between 2003 and 2006. Exclusion criteria  
99 were multiple gestation, known diabetes, illiteracy and intention to deliver outside the maternity  
100 hospitals or to move outside the region within 3 years. Details of the study protocol have been  
101 published elsewhere.<sup>31</sup> Written consent was obtained from both parents. The study was  
102 approved by the ethics committee of Kremlin-Bicêtre and declared to the national commission  
103 for data protection and liberties (CNIL).

### 104 **Measurements**

105 Data were collected from obstetric and paediatric records at birth and then from self-reported  
106 questionnaires completed by the mothers and clinical examinations undertaken at different  
107 stages of follow-up.

#### 108 *Socioeconomic position*

109 Maternal education was used as a proxy for socioeconomic position, as it is the indicator most  
110 consistently and strongly associated with child adiposity in the literature<sup>10</sup> and is less likely to  
111 be affected by childbearing – unlike income and occupation. Mothers were asked to self-report  
112 their highest educational attainment at inclusion. Educational level was categorized as low

113 (failed to complete high school), intermediate (high school diploma to 2-year university degree,  
114 reference category) and high (3-year university degree or more).

### 115 *Weight and length or height*

116 Weight was measured by previously trained midwives at birth, 1 year, 3, and 5 years using an  
117 electronic scale (Seca Ltd or Terrillon SL-351). At 1 year, mothers were weighed both alone  
118 and holding the child, whose weight was obtained by subtracting the two measurements. Length  
119 was measured at birth and 1 year with a somatometer (Testut, NMMedical), and height at 3 and  
120 5 years with a stadiometer (Seca Ltd). For simplicity's sake, height will be used to qualify  
121 length throughout the paper. Additionally, mothers filled in self-administered questionnaires at  
122 4 months, 8 months and 1, 2, 3, 4 and 5 years. They were asked to report measured growth data  
123 available in their child's health booklet: one per month until one year, and two or three per year  
124 until five year. Of note, the latter were measured by primary care pediatricians or general  
125 practitioners during routine health monitoring.

### 126 *Preliminary statistical treatment of growth data*

127 Using all available collected data (on average 16 measurements per child, measured either by  
128 midwives or primary care pediatricians/general practitioners), predicted weight and height were  
129 calculated using previously modelled trajectories from the Jemss-Bayley model.<sup>32, 33</sup> These  
130 trajectories were calculated in children with at least two measurements of weight (excluding  
131 birthweight) or two measurements of height.<sup>32, 33</sup> In total, we were able to predict weight and  
132 height between birth and 5 years for 1764 children. Predicted weight growth did not include  
133 birthweight because the model assumes a monotonic shape and infants normally lose weight  
134 immediately after birth. Instead, the minimum weight recorded during the first 4 days was used.  
135 Given that studies are not consistent regarding the use of either BMI or ponderal index (PI) to  
136 identify fat mass differences,<sup>34-36</sup> we calculated both predicted BMI and PI as predicted weight  
137 (kg) divided by predicted height (m) squared and cubed, respectively. Predicted weight, height,

138 BMI and PI were calculated at 1 month and 6 months to characterise early growth and at 1 year,  
139 3 and 5 years to facilitate sensitivity analysis between predicted and collected data (the latter  
140 coming from either the clinical examinations or the health booklets). OW was defined at 2, 3,  
141 4, and 5 years according to the International Obesity Task Force (IOTF) definition, which  
142 provides thresholds from 2 years onwards.<sup>37</sup>

#### 143 ***Other variables***

144 Gestational age and maternal age were reported at birth. Preterm birth (yes/no) was defined  
145 based on gestational age <37 weeks of gestation.

146

#### 147 **Population studied**

148 Among the 1907 children included in the EDEN cohort, 143 were excluded because they had  
149 fewer than two weight or height measurements between birth and 5 years, and 29 more due to  
150 missing values for maternal education. The sample in this analysis thus includes 1735 children  
151 (838 girls and 897 boys).

152

#### 153 **Statistical analysis**

154 Characteristics of the study population (namely, mother's age, child's weight, length, BMI, PI  
155 and preterm birth) were described at birth according to maternal education and sex. Chi-square  
156 tests and ANOVA analyses were used for statistical comparisons as appropriate.

157 Linear and logistic marginal models were used to investigate the association between maternal  
158 education and repeated BMI, PI, weight and height data from 1 month to 5 years and OW from  
159 2 years to 5 years, respectively. Child age was included as a categorical variable, defined based  
160 on 5 values in the linear models (i.e., 1 month, 6 months, 1 year, 3 and 5 years) and 4 values in  
161 the logistic model (i.e., 2, 3, 4 and 5 years). An interaction term involving child age and maternal  
162 education was included in each model to allow the association between maternal education and

163 BMI (or PI, OW, weight or height) to change according to child age. Models were adjusted for  
 164 centre (i.e., Nancy or Poitiers). Therefore, the model equation for the  $i^{\text{th}}$  subject at the  $j^{\text{th}}$   
 165 measurement, with  $y$  the BMI (or PI, weight or height),  $k$  the level of education and  $\varepsilon_{ij}$  the error  
 166 measurement, can be written as follows:

$$(1) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sex}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_3 \times \text{age}_{ij} + \beta_{4k} \times \text{education}_{ik} + \beta_{5jk} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

167 A hypothesis underlying this model is that the pattern of association with age and education is  
 168 the same for both sexes. To test specifically whether the educational level was associated with  
 169 the different growth trajectories differently in boys and girls, we computed two nested models  
 170 (2 and 3), described below. The difference between these two models was assessed and tested  
 171 through the interaction terms  $\text{sex}_i \times \text{education}_{ik}$  and  $\text{sex}_i \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik}$ .

$$(2) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sex}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_3 \times \text{age}_{ij} + \beta_{4k} \times \text{education}_{ik} + \beta_{5jk} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \beta_{6j} \times \text{age}_{ij} \times \text{sex}_i + \beta_{7k} \times \text{sex}_i \times \text{education}_{ik} + \beta_{8jk} \times \text{sex}_i \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \varepsilon_{ij}$$

$$(3) \quad y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \times \text{sex}_i + \beta_2 \times \text{centre}_i + \beta_3 \times \text{age}_{ij} + \beta_{4k} \times \text{education}_{ik} + \beta_{5jk} \times \text{age}_{ij} \times \text{education}_{ik} + \beta_{6j} \times \text{age}_{ij} \times \text{sex}_i + \varepsilon_{ij}$$

172 We compared models (2) and (3) using the likelihood ratio test, or the quasi-likelihood under  
 173 the independence model criterion (QIC) for OW. Given that the tests were significant for 4 of  
 174 the 5 outcomes, all analyses were stratified by sex. The choice of the best matrix of covariance  
 175 of residuals, among the unstructured, autoregressive heterogeneous, Toeplitz and compound  
 176 symmetry matrices, relied on the convergence of the model and the minimization of the Akaike  
 177 Information Criterion (AIC) or the QIC. An unstructured matrix was chosen for models of all  
 178 continuous outcomes, except for models of height in girls, where a Toeplitz matrix was chosen.  
 179 For OW, the autoregressive heterogeneous (order 1) matrix was selected.

180 In a first sensitivity analysis, we investigated the impact of the 29 missing data items for  
181 maternal educational level on the results. Because these data were unlikely to be missing at  
182 random, we reran the analyses with two imputed databases, one with all missing data set at the  
183 low level of education, and the other with all missing data set at the high level of education. In  
184 a second sensitivity analysis, we used the observed values of BMI, PI, weight, and height (in  
185 place of the predicted ones) and further adjusted for exact age at clinical examination.  
186 The population included in the analysis was compared to the population not included using chi-  
187 square tests and ANOVA analyses as appropriate. All analyses were conducted with SASv9.3  
188 (SAS, Cary, NC, US). Graphics were plotted with R software. The level for significance of two-  
189 sided test was set at  $P \leq 0.05$ .

## 190 **RESULTS**

### 191 **Population characteristics**

192 The more highly educated mothers were older than the less educated mothers (**Table 1**). Girls  
193 born to mothers with high educational levels had higher measured birth weights and birth  
194 lengths than girls whose mothers had low educational levels, while no significant difference  
195 was observed in boys. A trend towards a positive association between maternal education and  
196 BMI and PI at birth was observed in boys only ( $P < 0.10$ ).

### 197 **Maternal education and BMI and PI**

198 In girls, an inverse socioeconomic gradient in BMI was observed from 1 month to 5 years  
199 (**Figure 1**). Consistent results were found with PI. In boys, the association between education  
200 and BMI changed along the age range in a non-monotonic fashion ( $P$  for age  $\times$  education  
201 interaction = 0.02), but no significant socioeconomic gradient in BMI was observed at any age  
202 (**Figure 1**). A significant negative association was however observed with PI at 1 month and  
203 at 5 years (**Supplementary Figure 1**).

### 204 **Maternal education and OW**

205 At 2 years, the risk of OW in girls was already inversely associated with maternal education  
206 (**Figure 2**). This inverse gradient was consistent across all ages studied, as reflected by the non-  
207 significant interaction between age and maternal education (P for age × education interaction =  
208 0.28). In boys, the risk of OW did not differ according to maternal education from 2 to 5 years  
209 and there was no interaction between age and maternal education (P for age × education  
210 interaction = 0.68, **Figure 2**).

### 211 **Maternal education and weight**

212 Girls born to mothers with a low educational level had a lower birthweight (**Table 1**) but the  
213 pattern of the relation between maternal education and children's postnatal weight then seemed  
214 to shift. This change had already started at 1 month and was also observed at subsequent ages  
215 but we did not observe any significant gradient in weight at any age (**Figure 3**, P for age ×  
216 education interaction <0.01). In boys, there was no significant gradient at birth or at 1 month,  
217 but a positive socioeconomic gradient in weight was observed between 6 months and 3 years.  
218 The change in the association across ages was reflected by the significance of the interaction  
219 test (P for age × education interaction < 0.01, **Figure 3**).

### 220 **Maternal education and height**

221 Girls whose mothers had low educational levels were significantly shorter than their  
222 counterparts whose mothers had more education at birth, 1 month and 5 years (**Figure 4**). In  
223 boys, this association remained significant as early as 1 month through 5 years (**Figure 4**, P for  
224 age × education interaction = 0.06 for both girls and boys).

### 225 **Sensitivity analyses**

226 Results were on the whole consistent when analyses were performed on the databases with  
227 imputed maternal education as low or high (results not shown but available on request). When  
228 we used observed instead of predicted data, the overall pattern of the relations between maternal

229 education and continuous outcomes (BMI, PI, weight or height) was consistent regarding effect  
230 size, in both sexes (results not shown but available on request).

### 231 **Comparison of included to excluded population**

232 Mothers excluded from the analysis (n=172) were younger and less educated than those  
233 included (mean age (SD): 27.6 (5.3) vs. 29.7 (4.8) years; low education level: 52.2% vs. 26.9%).  
234 The proportion of boys and preterm births was higher in children excluded from the analysis  
235 (boys: 61.3% vs. 51.7%; preterm: 9.4% vs. 5.4%). No significant difference was observed in  
236 length and weight measured at birth among those included and excluded respectively (length:  
237 49.3 (2.7) vs. 49.6 (2.3) cm; weight: 3.23 (0.57) vs. 3.28 (0.51) kg).

### 238 **DISCUSSION**

239 Using a large French mother-child cohort with repeated measurements of height and weight on  
240 1735 children between birth and 5 years, this study provides original and comprehensive  
241 insights into the socioeconomic patterning of BMI and OW, in light of the socioeconomic  
242 inequalities in weight and height growth.

#### 243 ***BMI, PI and OW***

244 Our results show that, in girls, whereas birthweight was lower in newborns of women with low  
245 educational levels, an inverse socioeconomic gradient in BMI and PI was already visible at 1  
246 month of age. Similarly, a socioeconomic gradient was observed for OW from 2 years, the  
247 earliest age for which cut-off points are available. Socioeconomic inequalities in BMI, OW and  
248 PI in girls were therefore observed even earlier than in previous studies.<sup>12, 14, 20-22, 38</sup> Although  
249 an inverse association with PI was observed in boys at 1 month and 5 years, we did not find any  
250 significant association between maternal education and their BMI or OW during the first 5 years  
251 of life.

252 Other studies have also suggested stronger or earlier associations between socioeconomic  
253 position and adiposity measures in girls compared to boys. Apouey et al. showed an inverse

254 socioeconomic gradient in OW from 2-3 years in girls and only from 4-5 years in boys,<sup>24</sup> while  
255 Howe et al. found an inverse socioeconomic gradient in BMI at 8 years and fat mass at 9 years  
256 in girls but nothing in boys.<sup>13, 25</sup> Differences in body composition between sexes have been  
257 described from infancy,<sup>36, 39, 40</sup> with a higher proportion of BMI (or PI) variability explained by  
258 fat mass in girls. This relatively better reflection of body fat mass variability by BMI (or PI) in  
259 girls could partly explain the sex differences found in all these studies.

### 260 *Weight and height*

261 Socioeconomic gradients in weight and height were also observed very early in life. In girls,  
262 although weight did not differ according to maternal education from 1 month of age onwards,  
263 we observed that those born to mothers with low educational levels were shorter on the whole.  
264 This difference in height but not in weight seemed to drive the inverse socioeconomic gradient  
265 in both BMI and OW from 1 month and 2 years onwards, respectively. In boys, while height  
266 was related to maternal education at each age, the parallel positive relation between maternal  
267 education and weight meant that neither BMI nor OW varied according to maternal education  
268 at any age.

269 Although the emergence of socioeconomic inequalities in BMI across childhood has so far  
270 mainly been addressed with a focus on weight, our findings shed light on the potential  
271 importance of height in the early development of such disparities. Socioeconomic patterning of  
272 height in childhood was also observed by Howe et al. in the Avon Longitudinal Study of Parents  
273 and Children (ALSPAC),<sup>25, 26</sup> Finch et al. in US children<sup>41</sup> and Matijasevich et al. in Brazilian  
274 children.<sup>42</sup> This trend has not, however, been observed in all studies.<sup>43, 44</sup> Besides the  
275 methodological differences between studies (e.g. cross-sectional vs. longitudinal design,  
276 statistical models used, ages studied), discrepancies between findings could come from  
277 differences in the choice of the proxy of socioeconomic position or in the way that  
278 socioeconomic position affects weight-related behaviours in different populations. It is also

279 possible that socioeconomic patterning of growth and BMI takes place earlier in life in the most  
280 recent generations, given the increase of adiposity<sup>3</sup> and socioeconomic inequalities in recent  
281 decades.<sup>45</sup>

### 282 **Potential explanations for socioeconomic inequalities in growth**

283 Although our focus was a description of the socioeconomic gradient in growth over time, it is  
284 worth considering the biological mechanisms that may underpin our findings. Weight and  
285 height may be transmitted across generations through both genetic and environmental  
286 influences.<sup>46-49</sup> Smaller babies, exposed to an obesogenic environment, are perhaps more  
287 vulnerable to overconsumption (and thus energy imbalance), than their taller counterparts. It  
288 has also been suggested that babies born in disadvantaged backgrounds are more often exposed  
289 to suboptimal parental feeding styles. In particular, mothers of smaller infants are more likely  
290 to use pressuring styles, which could also contribute to overfeeding.<sup>50</sup> There is also evidence  
291 showing a positive socioeconomic gradient in breastfeeding at the population level in  
292 industrialized countries,<sup>51</sup> along with a slower growth during the first year of life in breastfed  
293 babies<sup>52</sup> and lower risk for overweight or obesity later in childhood.<sup>53</sup> Overall, suboptimal  
294 health, diet and growth from birth could be considered to be indicators of a more global  
295 vulnerability transmitted from the mother to the child.

296 Our results add to the evidence that socioeconomic inequalities take root before birth, before  
297 and during pregnancy, and continue into childhood. In the background of this intergenerational  
298 transmission of inequality, our findings confirm that the window of opportunity for combatting  
299 non-optimal growth and/or OW begins very early in life. Future research into the early and  
300 modifiable risk factors involved in the socioeconomic patterning of both height and weight  
301 growth in girls and boys is clearly a priority.

### 302 ***Limitations and strengths***

303 Limitations of the study include the fact that the predicted data were based on a mixture of  
304 measured data and data collected from health booklets. The latter, likely more subject to  
305 measurement errors, may have affected the accuracy of the predicted data and decreased the  
306 statistical power. Modelling was performed on the assumption that children lost to follow-up  
307 had experienced the same growth curve compared to children with a complete follow-up and a  
308 similar initial growth. This hypothesis, although possible, could not be verified, and we cannot  
309 be certain of the validity of the growth modelling of children who dropped out. In addition,  
310 prevalence of OW at 5 years was rather low in the Eden cohort, especially in boys (5.7% vs.  
311 9.8% in girls),<sup>54</sup> compared to findings from the 2006-07 INCA2 national dietary survey, which  
312 reported a prevalence of 13.5% in children aged 3-6 years.<sup>55</sup> The presence of selection bias at  
313 inclusion, as is often the case in cohort studies, is therefore possible and may have implications  
314 for generalisation of the findings. Specifically, only including literate women at baseline may  
315 have resulted in an underrepresentation of disadvantaged families, which might have weakened  
316 our ability to compare mothers according to their education level. We also acknowledge that,  
317 consistent with the literature, we used maternal education level as a proxy for socioeconomic  
318 position. Given the complexity in accurately assessing socioeconomic position, we cannot be  
319 certain that the results relating to disadvantage in our analysis would not change if a different  
320 indicator were used. It is also possible that BMI is not the most appropriate indicator of  
321 adiposity as it has been shown to underestimate the socioeconomic gradient in obesity and body  
322 fatness.<sup>56, 57</sup> Under these circumstances, however, our findings, which suggest early  
323 socioeconomic inequalities in weight, height and BMI even in this rather low-risk sample, make  
324 the public health arguments even stronger. A clear strength of our study is that data are from a  
325 birth cohort, making it possible to address the link between maternal education and the various  
326 outcomes prospectively, using marginal models to account for repeated measurements. Growth  
327 modelling was the preferred method as it allowed us to estimate accurate predicted weight and

328 height at any age despite measurement error and missing values across the follow-up and thus  
329 reducing mis-classification and attrition biases.

330

331 In conclusion, these findings showed that the emergence of an inverse socioeconomic gradient  
332 in BMI and OW apparently results from a complex pattern of socioeconomic inequalities of  
333 weight and height from 1 month onwards. The very start of life thus appears to be an important  
334 window of opportunity for addressing socioeconomic inequalities in growth.

335

336 **Acknowledgements:** We are extremely grateful to all the families who took part in this study,  
337 the midwives and psychologists who recruited and followed them, and the whole EDEN team,  
338 including research scientists, engineers, technicians and managers and especially Josiane  
339 Sahuquillo and Edith Lesieux for their commitment and their role in the success of the study.  
340 We also acknowledge the commitment of the members of the EDEN Mother-Child Cohort  
341 Study Group: I. Annesi-Maesano, J.Y. Bernard, J. Botton, M.A. Charles, P. Dargent-Molina,  
342 B. de Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, M. de Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A.  
343 Germa, V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M. Kaminski, B. Larroque†, N. Lelong, J. Lepeule,  
344 G. Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F Pierre, R. Slama, M.J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer,  
345 O. Thiebaugeorges. We thank Jo Ann Cahn for her help in preparing the manuscript.

346

347 **Contributors:** MB, SL, BH and JB conceived and designed the work, with advice from MAC.  
348 MB analyzed the data with advice from BH, JB and SL. MB, BH and SL drafted and revised  
349 the manuscript. All authors interpreted the data and criticized the manuscript for important  
350 intellectual content. MAC and BH designed and led the EDEN mother-child cohort. AF is  
351 responsible for the EDEN data management. JB and SC have fitted weight and height growth  
352 trajectories using the Jenss-Bayley nonlinear model and provided the relevant data. All authors

353 have read and approved the final version of the manuscript. This article is the work of the  
354 authors. MB serves as guarantor for the contents of this article. All authors had full access to  
355 all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take the responsibility  
356 for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All researchers are independent  
357 of the funding bodies. All members in the EDEN mother-child cohort study group designed the  
358 study and revised the draft manuscript.

359 **REFERENCES**

- 360 1. Pulgaron ER. Childhood obesity: a review of increased risk for physical and psychological  
 361 comorbidities. *Clin Ther* 2013;**35**:A18-32.
- 362 2. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence  
 363 on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*  
 364 2011;**35**:891-8.
- 365 3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity:  
 366 Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*  
 367 2015;**4**:363-70.
- 368 4. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood  
 369 obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;**17**:95-107.
- 370 5. Ahluwalia N, Dalmasso P, Rasmussen M, Lipsky L, Currie C, Haug E, et al. Trends in overweight  
 371 prevalence among 11-, 13- and 15-year-olds in 25 countries in Europe, Canada and USA from 2002 to  
 372 2010. *Eur J Public Health* 2015;**25 Suppl 2**:28-32.
- 373 6. Olds T, Maher C, Zumin S, Peneau S, Lioret S, Castetbon K, et al. Evidence that the prevalence  
 374 of childhood overweight is plateauing: data from nine countries. *Int J Pediatr Obes* 2011;**6**:342-60.
- 375 7. Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K. Unexpected plateauing of childhood obesity  
 376 rates in developed countries. *BMC Med* 2014;**12**:17.
- 377 8. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr*  
 378 *Obes* 2006;**1**:11-25.
- 379 9. Verdot C TM, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France  
 380 métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bull Epidémiol Hebd*  
 381 2017;**13**:234-41.
- 382 10. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic  
 383 review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)* 2008;**16**:275-84.
- 384 11. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Porta D, Forastiere F, Hryhorczuk D, et al. Impact of Low  
 385 Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. *Paediatr Perinat*  
 386 *Epidemiol* 2016;**30**:274-84.
- 387 12. Bouthoorn SH, Wijtzes AI, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, van Lenthe FJ. Development of  
 388 socioeconomic inequalities in obesity among Dutch pre-school and school-aged children. *Obesity*  
 389 *(Silver Spring)* 2014;**22**:2230-7.
- 390 13. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Smith GD, Ness AR, Lawlor DA. Socioeconomic disparities in  
 391 trajectories of adiposity across childhood. *Int J Pediatr Obes* 2011;**6**:e144-53.
- 392 14. Jansen PW, Mensah FK, Nicholson JM, Wake M. Family and neighbourhood socioeconomic  
 393 inequalities in childhood trajectories of BMI and overweight: longitudinal study of Australian  
 394 children. *PLoS One* 2013;**8**:e69676.
- 395 15. Guignon N, Herbet J, Fonteneau L, Guthmann J. La santé des enfants scolarisés en CM2 en  
 396 2004-2005. Premiers résultats *Etudes et résultats (DRESS)* 2008;**632**:1-8.
- 397 16. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. Trends in child and  
 398 adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic  
 399 position: a systematic review. *Obes Rev* 2016;**17**:276-95.
- 400 17. Stamatakis E, Wardle J, Cole TJ. Childhood obesity and overweight prevalence trends in  
 401 England: evidence for growing socioeconomic disparities. *Int J Obes (Lond)* 2010;**34**:41-7.
- 402 18. Cameron AJ, Spence AC, Laws R, Hesketh KD, Lioret S, Campbell KJ. A Review of the  
 403 Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity. *Curr Obes Rep*  
 404 2015;**4**:350-62.
- 405 19. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Svancara J, Riitta-Jarvelin M, et al. Mother's  
 406 education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12  
 407 European cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2015;**69**:826-33.

- 408 20. Langnase K, Mast M, Danielzik S, Spethmann C, Muller MJ. Socioeconomic gradients in body  
409 weight of German children reverse direction between the ages of 2 and 6 years. *J Nutr* 2003;**133**:789-  
410 96.
- 411 21. Morgen CS, Andersen PK, Mortensen LH, Howe LD, Rasmussen M, Due P, et al.  
412 Socioeconomic disparities in birth weight and body mass index during infancy through age 7 years: a  
413 study within the Danish National Birth Cohort. *BMJ Open* 2017;**7**:e011781.
- 414 22. Ruijsbroek A, Wijga AH, Kerkhof M, Koppelman GH, Smit HA, Droomers M. The development  
415 of socio-economic health differences in childhood: results of the Dutch longitudinal PIAMA birth  
416 cohort. *BMC Public Health* 2011;**11**:225.
- 417 23. Balistreri KS, Van Hook J. Trajectories of overweight among US school children: a focus on  
418 social and economic characteristics. *Matern Child Health J* 2011;**15**:610-9.
- 419 24. Apouey BH. Child physical development in the UK: the imprint of time and socioeconomic  
420 status. *Public Health* 2016;**141**:255-63.
- 421 25. Howe LD, Lawlor DA, Propper C. Trajectories of socioeconomic inequalities in health,  
422 behaviours and academic achievement across childhood and adolescence. *J Epidemiol Community*  
423 *Health* 2013;**67**:358-64.
- 424 26. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Smith GD, Gunnell D, Lawlor DA. Socioeconomic differences  
425 in childhood growth trajectories: at what age do height inequalities emerge? *J Epidemiol Community*  
426 *Health* 2012;**66**:143-8.
- 427 27. Chardon O, Guignon N, De Saint Pol T. La santé des élèves de grande section de maternelle  
428 en 2013 : des inégalités sociales dès le plus jeune âge. *Etudes et résultats (DRESS)* 2015;**920**:1-6.
- 429 28. Lioret S, Maire B, Volatier JL, Charles MA. Child overweight in France and its relationship with  
430 physical activity, sedentary behaviour and socioeconomic status. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61**:509-16.
- 431 29. Thibault H, Carriere C, Langevin C, Barberger-Gateau P, Maurice S. Evolution of overweight  
432 prevalence among 5-6-year-old children according to socio-economic status. *Acta Paediatr*  
433 2013;**102**:273-7.
- 434 30. Apouey BH, Geoffard PY. Parents' education and child body weight in France: The trajectory  
435 of the gradient in the early years. *Econ Hum Biol* 2016;**20**:70-89.
- 436 31. Heude B, Forhan A, Slama R, Douhaud L, Bedel S, Saurel-Cubizolles MJ, et al. Cohort Profile:  
437 The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and  
438 development. *Int J Epidemiol* 2016;**45**:353-63.
- 439 32. Botton J, Scherdel P, Regnault N, Heude B, Charles MA, Group EM-CCS. Postnatal weight and  
440 height growth modeling and prediction of body mass index as a function of time for the study of  
441 growth determinants. *Ann Nutr Metab* 2014;**65**:156-66.
- 442 33. Carles S, Charles MA, Forhan A, Slama R, Heude B, Botton J, et al. A Novel Method to  
443 Describe Early Offspring Body Mass Index (BMI) Trajectories and to Study Its Determinants. *PLoS One*  
444 2016;**11**:e0157766.
- 445 34. De Cunto A, Paviotti G, Ronfani L, Travan L, Bua J, Cont G, et al. Can body mass index  
446 accurately predict adiposity in newborns? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;**99**:F238-9.
- 447 35. Peterson CM, Su H, Thomas DM, Heo M, Golnabi AH, Pietrobelli A, et al. Tri-Ponderal Mass  
448 Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence. *JAMA Pediatr* 2017;**171**:629-  
449 36.
- 450 36. Villar J, Puglia FA, Fenton TR, Cheikh Ismail L, Staines-Urias E, Giuliani F, et al. Body  
451 composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body  
452 composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr Res* 2017;**82**:305-16.
- 453 37. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in  
454 children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;**335**:194.
- 455 38. Gibbs BG, Forste R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood  
456 obesity. *Pediatr Obes* 2014;**9**:135-46.
- 457 39. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA, Group FS. Postnatal weight and  
458 height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent  
459 boys and girls. *Am J Clin Nutr* 2008;**87**:1760-8.

- 460 40. Fields DA, Gilchrist JM, Catalano PM, Gianni ML, Roggero PM, Mosca F. Longitudinal body  
461 composition data in exclusively breast-fed infants: a multicenter study. *Obesity (Silver Spring)*  
462 2011;**19**:1887-91.
- 463 41. Finch BK, Beck AN. Socio-economic status and z-score standardized height-for-age of U.S.-  
464 born children (ages 2-6). *Econ Hum Biol* 2011;**9**:272-6.
- 465 42. Matijasevich A, Howe LD, Tilling K, Santos IS, Barros AJ, Lawlor DA. Maternal education  
466 inequalities in height growth rates in early childhood: 2004 Pelotas birth cohort study. *Paediatr*  
467 *Perinat Epidemiol* 2012;**26**:236-49.
- 468 43. Herngreen WP, van Buuren S, van Wieringen JC, Reerink JD, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH.  
469 Growth in length and weight from birth to 2 years of a representative sample of Netherlands children  
470 (born in 1988-89) related to socioeconomic status and other background characteristics. *Ann Hum*  
471 *Biol* 1994;**21**:449-63.
- 472 44. van Rossem L, Silva LM, Hokken-Koelega A, Arends LR, Moll HA, Jaddoe VW, et al.  
473 Socioeconomic status is not inversely associated with overweight in preschool children. *J Pediatr*  
474 2010;**157**:929-35 e1.
- 475 45. OECD. Growing unequal? : Income Distribution and Poverty in OECD Countries. *OECD*  
476 *Publishing, Paris* 2008.
- 477 46. Aizer A, Currie J. The intergenerational transmission of inequality: maternal disadvantage and  
478 health at birth. *Science* 2014;**344**:856-61.
- 479 47. Barker D, Barker M, Fleming T, Lampl M. Developmental biology: Support mothers to secure  
480 future public health. *Nature* 2013;**504**:209-11.
- 481 48. Heude B, Kettaneh A, Rakotovo R, Bresson JL, Borys JM, Ducimetiere P, et al.  
482 Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood: the Fleurbaix-  
483 Laventie Ville Sante Study. *Int J Obes (Lond)* 2005;**29**:1222-9.
- 484 49. Regnault N, Botton J, Forhan A, Hankard R, Thiebaugeorges O, Hillier TA, et al. Determinants  
485 of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am*  
486 *J Clin Nutr* 2010;**92**:594-602.
- 487 50. Thompson AL, Adair LS, Bentley ME. Pressuring and restrictive feeding styles influence infant  
488 feeding and size among a low-income African-American sample. *Obesity (Silver Spring)* 2013;**21**:562-  
489 71.
- 490 51. Dennis CL. Breastfeeding initiation and duration: a 1990-2000 literature review. *J Obstet*  
491 *Gynecol Neonatal Nurs* 2002;**31**:12-32.
- 492 52. Betoko A, Lioret S, Heude B, Hankard R, Carles S, Forhan A, et al. Influence of infant feeding  
493 patterns over the first year of life on growth from birth to 5 years. *Pediatr Obes* 2017;**12 Suppl 1**:94-  
494 101.
- 495 53. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on  
496 cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-  
497 analysis. *Acta Paediatr* 2015;**104**:30-7.
- 498 54. Saldanha-Gomes C, Heude B, Charles MA, de Lauzon-Guillain B, Botton J, Carles S, et al.  
499 Prospective associations between energy balance-related behaviors at 2 years of age and subsequent  
500 adiposity: the EDEN mother-child cohort. *Int J Obes (Lond)* 2017;**41**:38-45.
- 501 55. Lioret S, Touvier M, Dubuisson C, Dufour A, Calamassi-Tran G, Lafay L, et al. Trends in child  
502 overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic  
503 status. *Obesity (Silver Spring)* 2009;**17**:1092-100.
- 504 56. Samani-Radia D, McCarthy HD. Comparison of children's body fatness between two  
505 contrasting income groups: contribution of height difference. *Int J Obes (Lond)* 2011;**35**:128-33.
- 506 57. van den Berg G, van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. BMI may underestimate the  
507 socioeconomic gradient in true obesity. *Pediatr Obes* 2013;**8**:e37-40.

508

509

510

511

512 **Figure legends**

513 Figure 1: Linear regression coefficients [95%CI] for association between maternal education and BMI,  
514 adjusted for centre, in girls (n=838) and in boys (n=897). *P* for sex interaction <0.05.

515 Figure 2: Logistic regression coefficients [95%CI] for association between maternal education and  
516 overweight, adjusted for centre, in girls (n=838) and in boys (n=897). *P* for sex interaction <0.05.

517 Figure 3: Linear regression coefficients [95%CI] for association between maternal education and  
518 weight, adjusted for centre, in girls (n=838) and in boys (n=897). *P* for sex interaction <0.01.

519 Figure 4: Linear regression coefficients [95%CI] for association between maternal education and height,  
520 adjusted for centre, in girls (n=838) and in boys (n=897). *P* for sex interaction >0.05.

521

**Annexe 4** : Matrice de variance-covariance pour modèle mixte

Dans notre modèle, nous avons choisi d'inclure 5 observations par individu (1 mois, 6 mois, 1 an, 3 et 5 ans), la matrice de variance covariance des erreurs R est donc une matrice bloc-diagonale de taille  $n \times n$  ( $n$  : nombre d'individus,  $i$  :  $i^{\text{ème}}$  individus) :

$$R = \begin{pmatrix} R_1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & \vdots \\ \vdots & \ddots & R_i & \ddots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & R_n \end{pmatrix}$$

Différentes structures de variance covariance ont été appliquées aux matrices  $R_i$  (matrice concernant le  $i^{\text{ème}}$  individu, de taille  $5 \times 5$  car il y a 5 mesures). Ces différentes matrices et leurs hypothèses sont présentées ci-dessous.

$$R_i = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{21} & \sigma_{31} & \sigma_{41} & \sigma_{51} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 & \sigma_{32} & \sigma_{42} & \sigma_{52} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_3^2 & \sigma_{43} & \sigma_{53} \\ \sigma_{41} & \sigma_{42} & \sigma_{43} & \sigma_4^2 & \sigma_{54} \\ \sigma_{51} & \sigma_{52} & \sigma_{53} & \sigma_{54} & \sigma_5^2 \end{pmatrix}$$

La matrice non structurée (UN pour « unstructured ») est la matrice la plus générale. Cette matrice n'impose aucune contrainte sur les paramètres de variance covariance des résidus, mais elle comporte beaucoup de paramètres ce qui peut poser des problèmes de convergence lors de l'estimation de ceux-ci.

La matrice Compound Symmetry (CS) a une structure beaucoup plus simple que celle de l'UN :

$$R_i = \begin{pmatrix} \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 & \rho\sigma^2 \\ \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \rho\sigma^2 & \sigma^2 \end{pmatrix}$$

Cette matrice fait l'hypothèse que la variance des résidus est la même à chaque temps (homoscédasticité) et que la corrélation entre les résidus à 2 temps différents est la même quels que soient les temps. L'hypothèse d'homoscédasticité aussi est une hypothèse forte, et généralement non vérifiée pour la croissance (la variance augmente avec l'âge). De plus, considérer que la corrélation entre les mesures à 1 et 3 ans est la même qu'entre les mesures entre 1 et 5 ans est une hypothèse forte, qu'il est peu probable de voir vérifiée sur nos données.

La matrice Autorégressive Hétérogène d'ordre 1 (ARH1) qui est de la forme :

$$R_1 = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho\sigma_1\sigma_2 & \rho^2\sigma_1\sigma_3 & \rho^3\sigma_1\sigma_4 & \rho^4\sigma_1\sigma_5 \\ \rho\sigma_2\sigma_1 & \sigma_2^2 & \rho\sigma_2\sigma_3 & \rho^2\sigma_2\sigma_4 & \rho^3\sigma_2\sigma_5 \\ \rho^2\sigma_3\sigma_1 & \rho\sigma_3\sigma_2 & \sigma_3^2 & \rho\sigma_3\sigma_4 & \rho^2\sigma_3\sigma_5 \\ \rho^3\sigma_4\sigma_1 & \rho^2\sigma_4\sigma_2 & \rho\sigma_4\sigma_3 & \sigma_4^2 & \rho\sigma_4\sigma_5 \\ \rho^4\sigma_5\sigma_1 & \rho^3\sigma_5\sigma_2 & \rho^2\sigma_5\sigma_3 & \rho\sigma_5\sigma_4 & \sigma_5^2 \end{pmatrix}$$

Elle fait l'hypothèse plus probable que les variances entre les observations peuvent être différentes à chaque temps. Elle suppose également que la force des corrélations entre les observations diminue en fonction du temps, mais elle ne prend pas en compte l'espacement de temps entre les observations. Or, je n'utilise pas des temps réguliers donc il se peut qu'elle ne s'adapte pas à nos données.

Enfin, la matrice Toeplitz hétérogène (TOEPH) est de la forme :

$$R_i = \begin{matrix} & \begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \end{matrix} \\ \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho_1\sigma_1\sigma_2 & \rho_2\sigma_1\sigma_3 & \rho_3\sigma_1\sigma_4 & \rho_4\sigma_1\sigma_5 \\ \rho_1\sigma_2\sigma_1 & \sigma_2^2 & \rho_1\sigma_2\sigma_3 & \rho_2\sigma_2\sigma_4 & \rho_3\sigma_2\sigma_5 \\ \rho_2\sigma_3\sigma_1 & \rho_1\sigma_3\sigma_2 & \sigma_3^2 & \rho_1\sigma_3\sigma_4 & \rho_2\sigma_3\sigma_5 \\ \rho_3\sigma_4\sigma_1 & \rho_2\sigma_4\sigma_2 & \rho_1\sigma_4\sigma_3 & \sigma_4^2 & \rho_1\sigma_4\sigma_5 \\ \rho_4\sigma_5\sigma_1 & \rho_3\sigma_5\sigma_2 & \rho_2\sigma_5\sigma_3 & \rho_1\sigma_5\sigma_4 & \sigma_5^2 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Elle fait l'hypothèse que les variances peuvent être différentes à chaque temps et que la force des corrélations entre les observations d'un individu prend en compte l'ordre entre les mesures et non le délai effectif entre elles. Autrement dit, la même corrélation sera observée entre les observations 1 et 2 et 4 et 5 même si le délai entre les mesures est respectivement de 5 mois et 2 ans ici.



## Annexe 5 : Graphiques représentant les analyses de sensibilité sur le niveau d'études

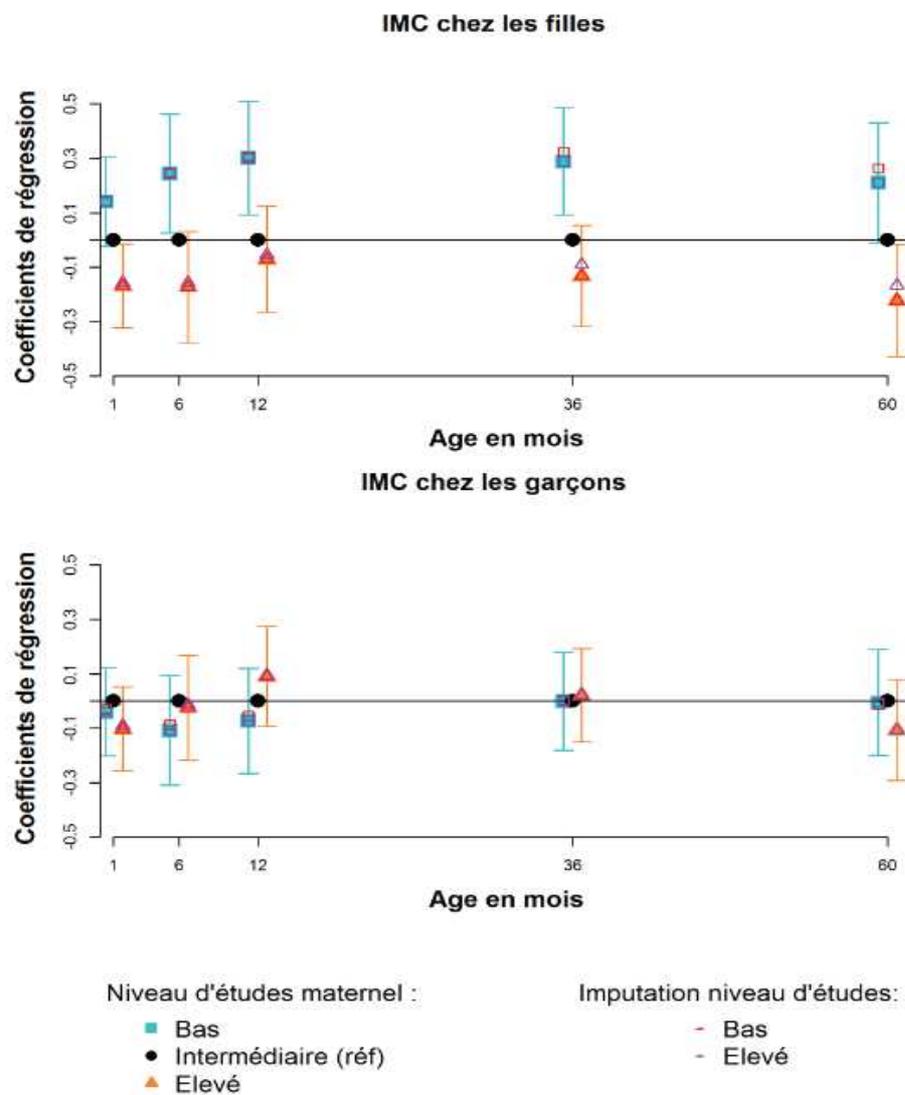


Figure A. 1 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec imputation du niveau d'études. Cohorte EDEN (n= 1 764).

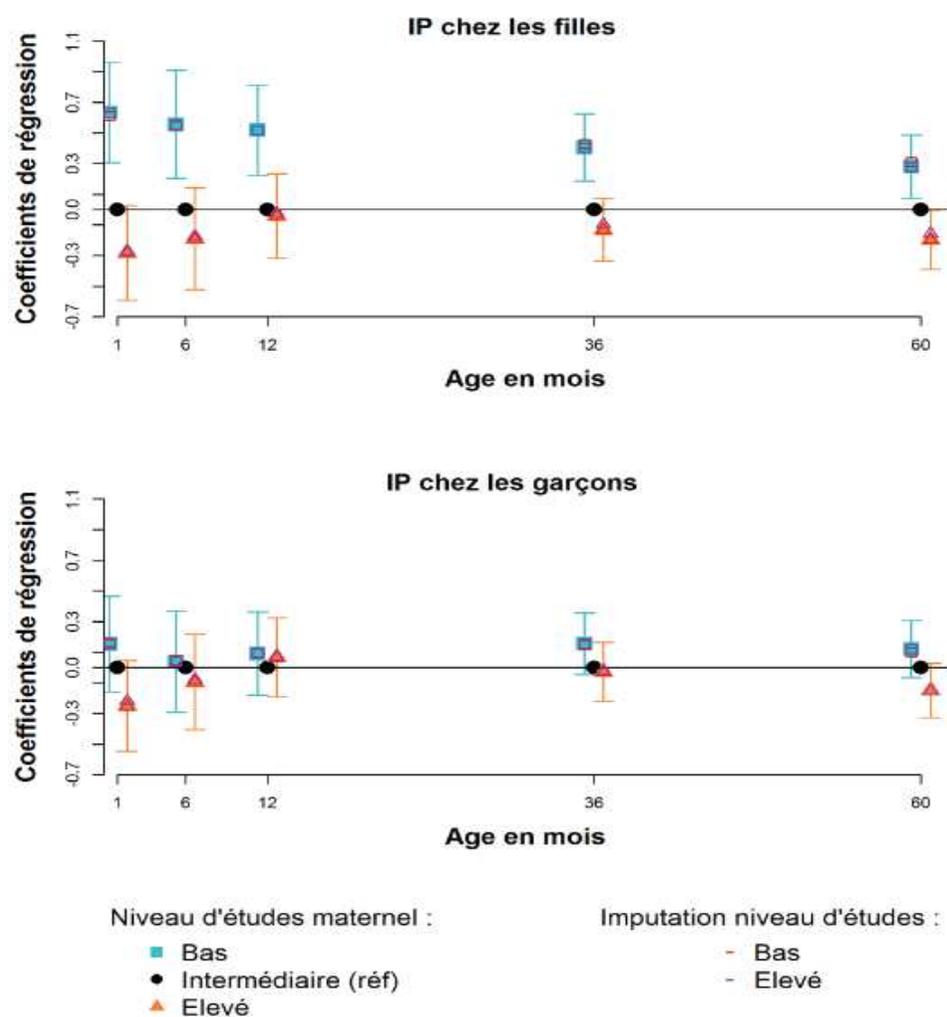


Figure A. 2 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec imputation du niveau d'études. Cohorte EDEN (n= 1 764).

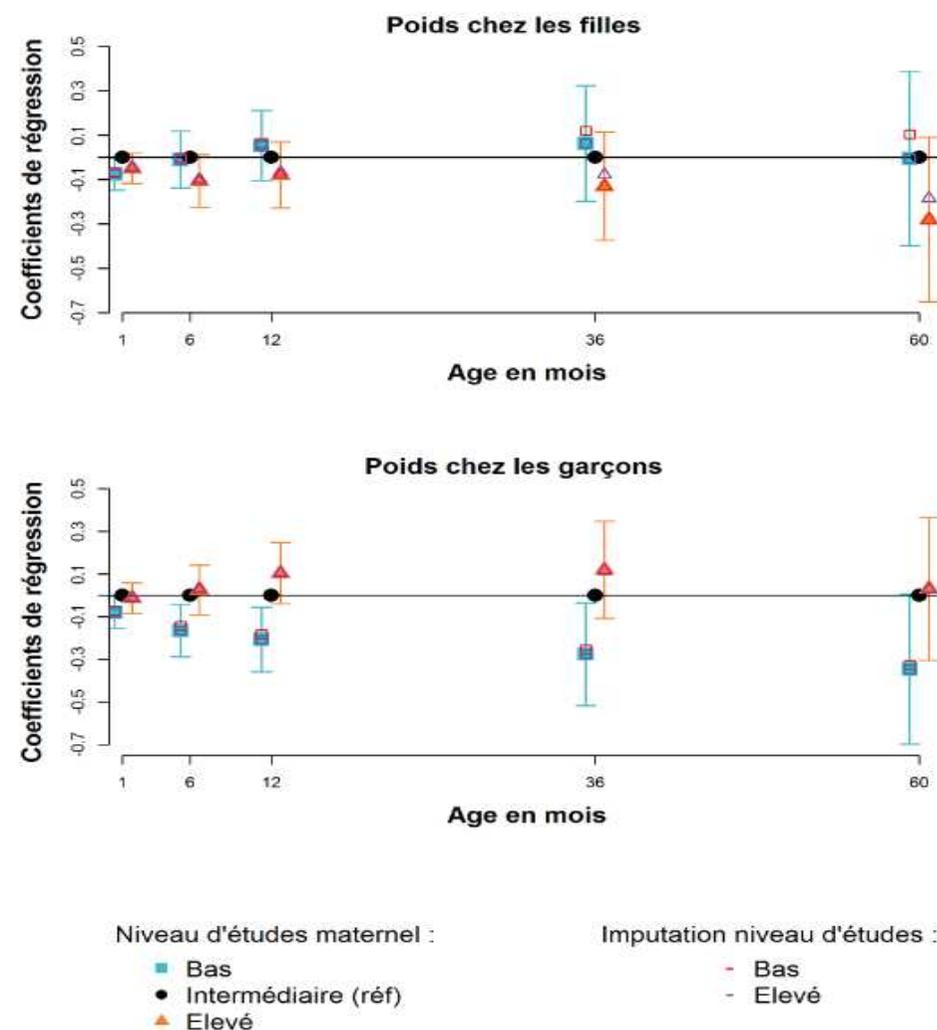


Figure A. 3 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec imputation du niveau d'études. Cohorte EDEN (n= 1 764).

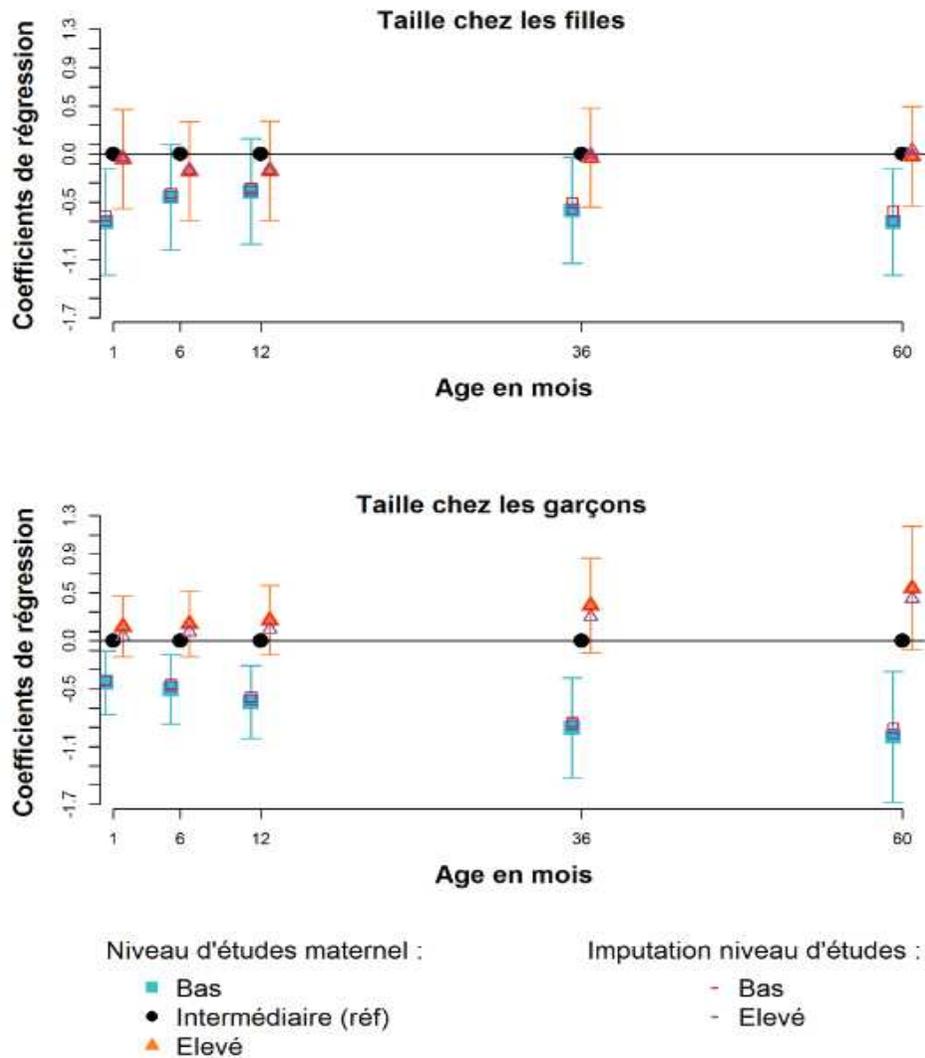


Figure A. 4 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec imputation du niveau d'études. Cohorte EDEN (n= 1 764).

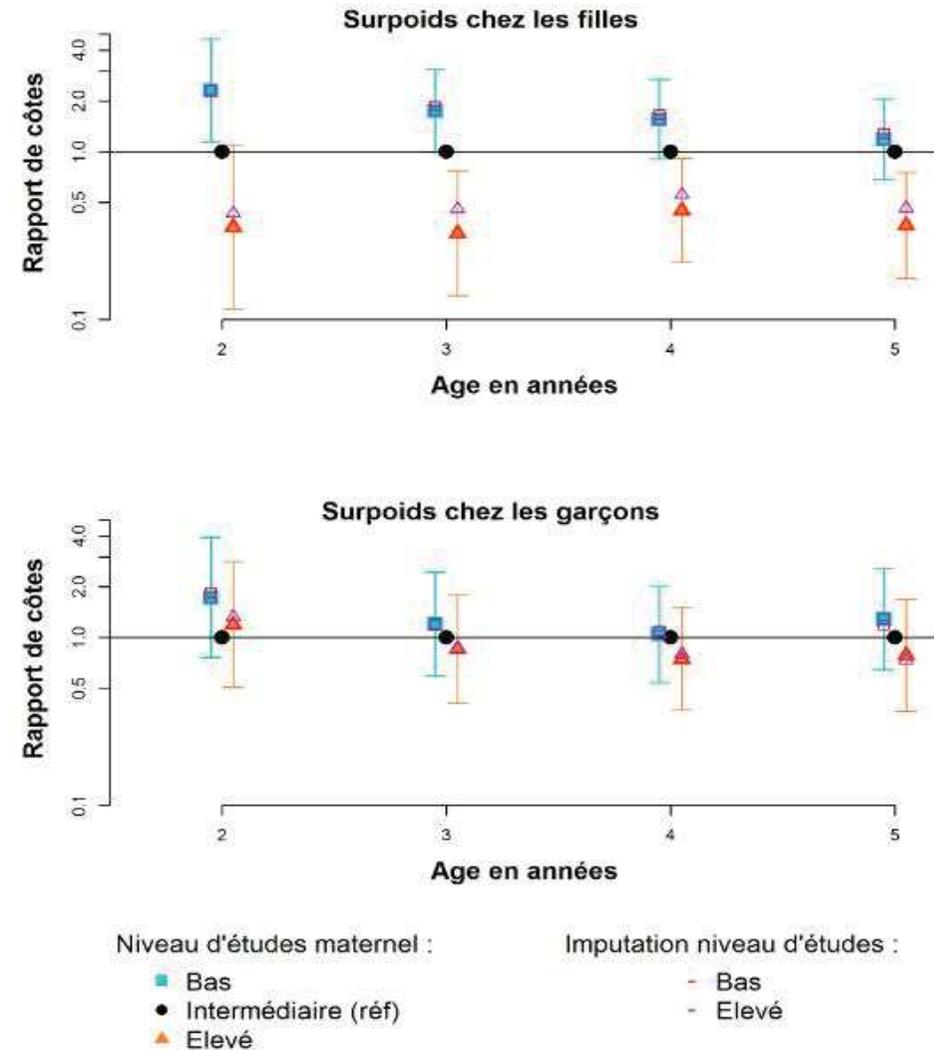
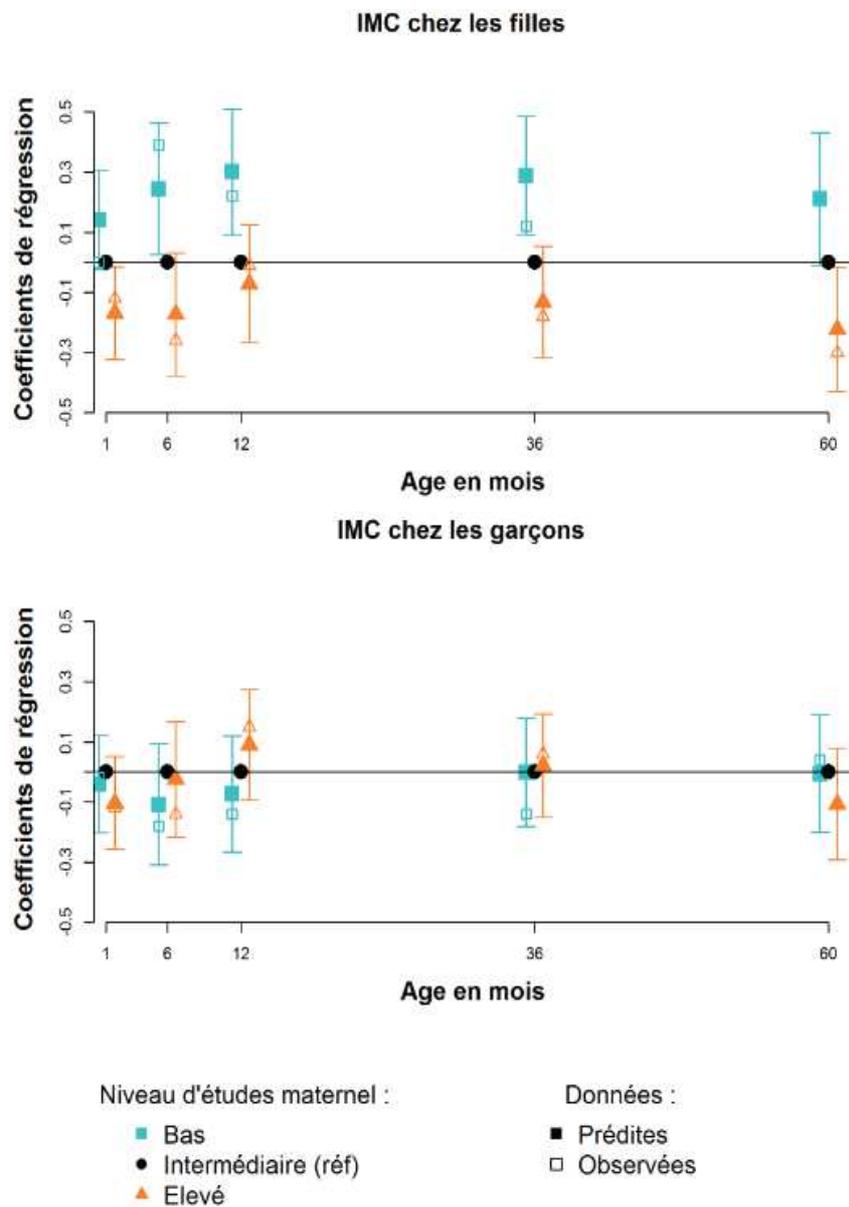


Figure A. 5 : Rapports de côte de l'association entre le niveau d'études maternel et le surpoids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec imputation du niveau d'études. Cohorte EDEN (n= 1 764).

## Annexe 6 : Graphiques représentant les analyses de sensibilité avec les données observées



**Figure A. 6 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IMC, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec les données prédites et observées. Cohorte EDEN (n= 1 727).**

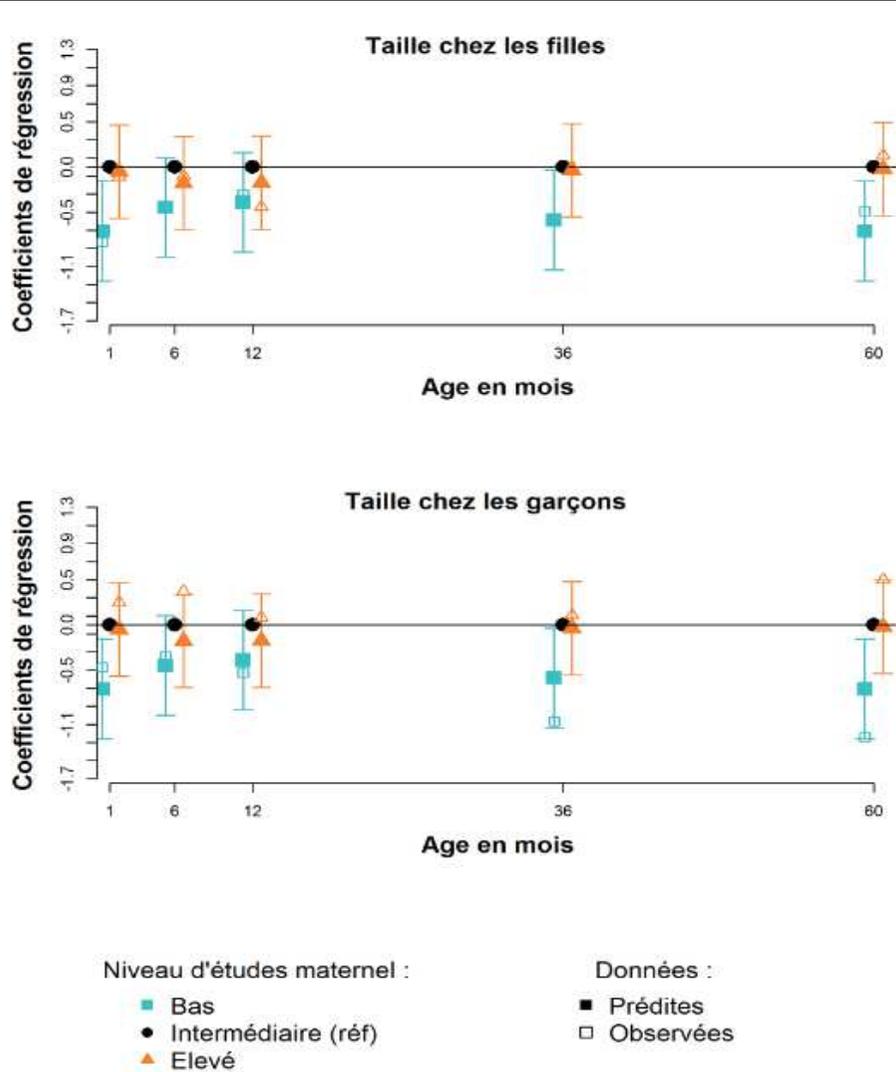


Figure A. 7 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et la taille, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec les données prédites et observées. Cohorte EDEN (n= 1 727).

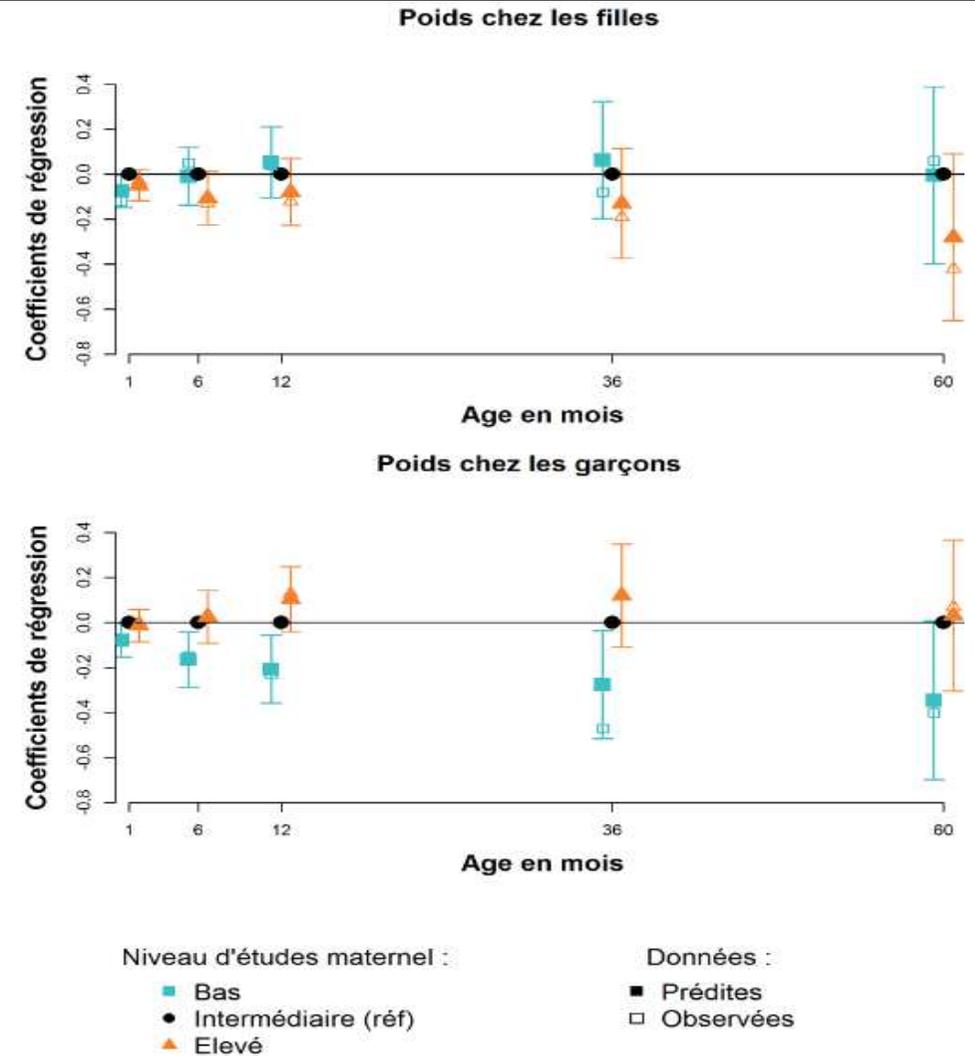


Figure A. 8 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et le poids, ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec les données prédites et observées. Cohorte EDEN (n= 1 729).

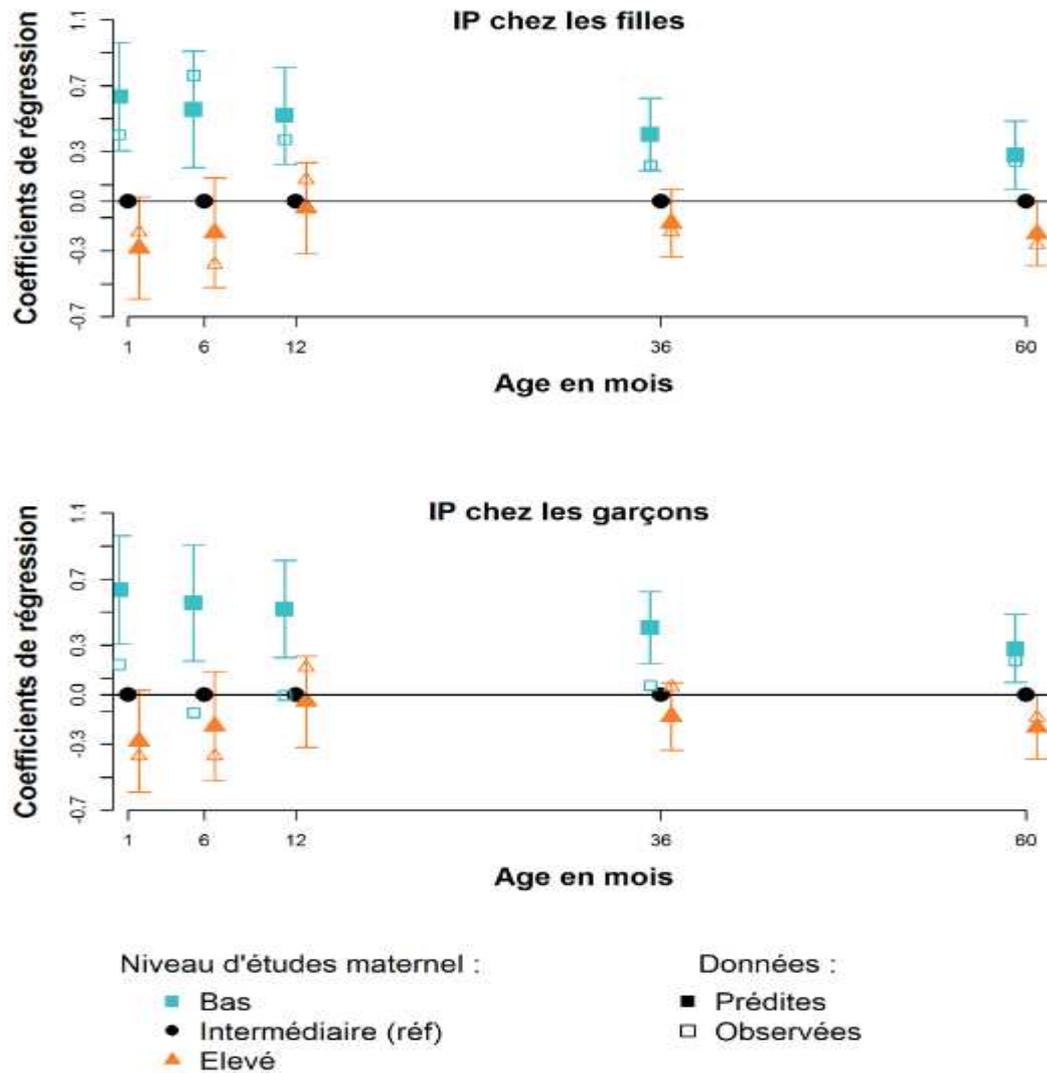


Figure A. 9 : Coefficients de régression de l'association entre le niveau d'études maternel et l'IP (index pondéral), ajustés sur le centre, selon le sexe. Résultats avec les données prédites et observées. Cohorte EDEN (n= 1 727).

**Annexe 7** : Facteurs médiateurs de la relation entre la position socioéconomique et le poids et la taille de naissance ?

1 **Which modifiable prenatal factors mediate the relation between socioeconomic position**  
2 **and a child's weight and length at birth?**

3 **M Ballon<sup>1,2</sup>, J Botton<sup>1,2,3</sup>, A Forhan<sup>1,2</sup>, B de Lauzon-Guillain<sup>1,2,4</sup>, M Melchior<sup>5</sup>, F El**  
4 **Khoury<sup>5</sup>, A Nakamura<sup>5</sup>, MA Charles<sup>1,2</sup>, S Lioret<sup>1,2\*</sup>, B Heude<sup>1,2\*</sup>**

5 **Author affiliations**

6 <sup>1</sup>Paris Descartes University, Paris, France

7 <sup>2</sup>U1153 Centre of Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), EARly life Research on  
8 later Health (EARoH), Villejuif, France

9 <sup>3</sup>Faculty of pharmacy, université Paris-Sud, université Paris-Saclay, 92296 Châtenay-Malabry,  
10 France

11 <sup>4</sup>INRA, U1125 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), Early life  
12 research on later health Team (EARoH), Paris, France

13 <sup>5</sup>INSERM, Sorbonne Université, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health,  
14 Department of Social Epidemiology, Paris, France

15 **Corresponding author:** Morgane Ballon, INSERM, UMR1153 Center of Epidemiology and  
16 StatisticS (CRESS), Early life Research on later Health (EARoH), Bat Inserm, 16, avenue  
17 Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex France. [morgane.ballon@inserm.fr](mailto:morgane.ballon@inserm.fr); +033 1  
18 45 59 51 78

19 \* S Lioret and B Heude contributed equally to this work.

20 **Short running title:** Mediators of the social gradient in birth size

21 Words count for the abstract: 212

22 Words count for the main body: 3,173

23 Number of references: 37

24 Number of tables: 3 Number of figures: 2

## 25 **ACKNOWLEDGEMENTS**

26 We are extremely grateful to all the families who took part in this study, the midwives and  
27 psychologists who recruited and followed them, and the whole EDEN team, including  
28 research scientists, engineers, technicians and managers and especially Josiane Sahuquillo and  
29 Edith Lesieux for their commitment and their role in the success of the study. We also  
30 acknowledge the commitment of the members of the EDEN Mother-Child Cohort Study  
31 Group: I. Annesi-Maesano, J.Y. Bernard, J. Botton, M.A. Charles, P. Dargent-Molina, B. de  
32 Lauzon-Guillain, P. Ducimetière, M. de Agostini, B. Foliguet, A. Forhan, X. Fritel, A. Germa,  
33 V. Goua, R. Hankard, B. Heude, M. Kaminski, B. Larroque†, N. Lelong, J. Lepeule, G.  
34 Magnin, L. Marchand, C. Nabet, F Pierre, R. Slama, M.J. Saurel-Cubizolles, M. Schweitzer,  
35 O. Thiebaugeorges. We thank Jo Ann Cahn for her help in preparing the manuscript. . This  
36 work was conducted within the framework of the LIFE-CYCLE project, which has received  
37 funding from the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under  
38 grant agreement No 733206. This publication reflects only the author’s views and the  
39 European Commission is not liable for any use that may be made of the information contained  
40 therein.

## 41 **CONTRIBUTORS**

42 MB, SL, BH and JB conceived and designed the work, with advice from MAC. MB analyzed  
43 the data with advice from BH, JB and SL. MB, BH and SL drafted and revised the  
44 manuscript. All authors interpreted the data and criticized the manuscript for important  
45 intellectual content. MAC and BH designed and led the EDEN mother-child cohort. AF is  
46 responsible for the EDEN data management. All authors have read and approved the final  
47 version of the manuscript. This article is the work of the authors. MB serves as guarantor for  
48 the contents of this article. All authors had full access to all of the data (including statistical

49 reports and tables) in the study and take the responsibility for the integrity of the data and the  
50 accuracy of the data analysis. All researchers are independent of the funding bodies. All  
51 members in the EDEN mother-child cohort study group designed the study.

## 52 **SOURCE OF FUNDING**

- 53 - Fondation pour la Recherche Médicale
- 54 - French Ministry of Research
- 55 - Institut Fédératif de Recherche and Cohort Program
- 56 - INSERM Nutrition Research Program
- 57 - French Ministry of Health Perinatal Program
- 58 - French Agency for Environment Security (AFFSET)
- 59 - French National Institute for Population Health Surveillance (INVS)
- 60 - Paris-Sud University
- 61 - French National Institute for Health Education (INPES)
- 62 - Nestlé
- 63 - Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
- 64 - French Speaking Association for the Study of Diabetes and Metabolism (Alfediam)
- 65 - National Agency for Research (ANR nonthematic program)
- 66 - National Institute for Research in Public Health (IRESP TGIR Cohorte Santé 2008  
67 Program)

68 The study sponsors were not involved in the study design, data collection, or data analyses.

## 69 **CONFLICT OF INTEREST**

70 None of the authors had a conflict of interest.

71

72 **Abbreviations:** Body Mass Index (BMI)

73

74

75

76

77

78 **Abstract**

79 Although several studies have shown a positive association between socioeconomic position  
80 and size at birth, not enough is known about the modifiable factors that may be involved. We  
81 aimed to investigate whether maternal prepregnancy body mass index (BMI), smoking, diet,  
82 and depression during pregnancy mediate the positive association between maternal education  
83 and birth size. Weight and length z-scores specific for gestational age and sex were calculated  
84 for 1,500 children from the EDEN mother-child cohort. A mediation analysis of the associations  
85 between maternal education and birth size was conducted with a counterfactual method,  
86 adjusted for recruitment center, parity, maternal height, and age. In the comparison of children  
87 of mothers with low vs. intermediate education levels, maternal smoking during pregnancy  
88 explained 52% of the total effect of education on birth weight. Similar findings were observed  
89 with birth length z-score (37%). The comparison of children of mothers with high vs.  
90 intermediate education levels yielded a non-significant total effect, which masked opposite  
91 mediating effects by maternal BMI and smoking during pregnancy on both birth weight and  
92 length. Prepregnancy BMI and maternal smoking during pregnancy mediate the positive  
93 association between maternal education and birth weight and length z-scores. These mediators,  
94 however, act in opposite directions, thereby masking the extent to which healthy prenatal  
95 growth is socially differentiated.

96 **Key words:** birth weight, birth length, maternal education, smoking, BMI, mediation analysis

97

98

99

100 **INTRODUCTION**

101 The existence of social inequalities in growth and childhood overweight in high-income  
102 countries has been highlighted in recent years (Ballon et al., 2018; Barriuso et al., 2015; Howe  
103 et al., 2012; McCrory et al., 2017). These inequalities are observed as early as the first day of  
104 life, since positive associations have been described between socioeconomic position and both  
105 weight and length at birth (Ballon et al., 2018; Howe et al., 2012; Jansen et al., 2009; Mortensen,  
106 Helweg-Larsen, & Andersen, 2011). It is also well known that a lower birth weight, a marker  
107 of suboptimal fetal growth, is associated with a range of short- and long-term health issues,  
108 such as cardiovascular disease, diabetes, and obesity (D. J. Barker, Osmond, Forsen, Kajantie,  
109 & Eriksson, 2005; Jornayvaz et al., 2016; Shenkin, Starr, & Deary, 2004; Zanetti et al., 2018).  
110 These findings suggest intergenerational transmission of health inequalities between the mother  
111 and her offspring (Aizer & Currie, 2014; D. Barker, Barker, Fleming, & Lampl, 2013). The  
112 development of interventions to prevent or reduce these social inequalities in health  
113 programming requires that the modifiable factors mediating the positive association between  
114 socioeconomic position and birth weight be identified.

115 Some studies have shown that prepregnancy body mass index (BMI) and smoking during  
116 pregnancy mediate the association between socioeconomic position and birth weight (Gissler,  
117 Merilainen, Vuori, & Hemminki, 2003; Jansen et al., 2009; van den Berg, van Eijsden,  
118 Vrijkotte, & Gemke, 2012), but only one study has investigated the joint effects of both factors  
119 on this birth outcome (Mortensen, Diderichsen, Smith, & Andersen, 2009). To our knowledge,  
120 only one study has examined factors involved in the association between socioeconomic  
121 position and offspring length or height (Galobardes et al., 2012). The authors described social  
122 inequalities for both prenatal and postnatal growth within a single longitudinal model.  
123 However, they did not seek to identify mediators of the association between socioeconomic  
124 position and birth length specifically. Although weight and length at birth are strongly

125 correlated, their separate associations with socioeconomic position may differ by age and sex  
126 (Ballon et al., 2018) and thus involve different mediators. Moreover, other prenatal factors  
127 remain to be studied. Indeed, healthy dietary patterns during pregnancy have been shown to be  
128 positively associated with birth weight (Chia et al., 2019; Emmett, Jones, & Northstone, 2015),  
129 whereas negative associations were observed between both unhealthy dietary patterns and  
130 maternal depression and birth weight (Chia et al., 2019; Field, 2011). One review also reported  
131 a negative association between maternal depression and birth length (Field, 2011). Given that  
132 social inequalities have been described for these three factors (Emmett et al., 2015; Hein et al.,  
133 2014), they can be considered as potential mediators of the relation between socioeconomic  
134 position and birth size (i.e. weight and length).

135 Recently, advanced methods for mediation analyses have been developed. In particular,  
136 counterfactual approaches allow for causal inference based on observational data by estimating  
137 direct and indirect effects with more power than allowed by traditional approaches (Lange,  
138 Rasmussen, & Thygesen, 2013; VanderWeele & Vansteelandt, 2014). Among the various  
139 existing approaches, the counterfactual method proposed by Lange et al. (Lange et al., 2013)  
140 enables the simultaneous assessment of the mediating effect of several factors as well as the  
141 consideration of an exposure variable in more than two categories.

142 The objective of this paper was to investigate whether any of maternal prepregnancy BMI,  
143 smoking, diet, and depression during pregnancy mediate the positive association between  
144 maternal education level and offspring birth size, i.e., weight and length.

#### 145 **KEY MESSAGES**

- 146 - A positive association exists between socioeconomic position and birth weight, but less  
147 research has been done on the prenatal factors involved

- 148 - Prepregnancy BMI and smoking during pregnancy were shown to be important mediators  
149 of the positive associations between maternal education and both birth weight and birth  
150 length.
- 151 - Other modifiable factors like dietary patterns and depressive symptoms were not shown to  
152 mediate these associations.
- 153 - These results suggest that promoting a healthy prepregnancy weight and preventing  
154 smoking during pregnancy are keys to addressing socioeconomic inequalities in healthy  
155 fetal growth.

156

## 157 **METHODS**

### 158 **Study design and participants**

159 The EDEN mother-child cohort was designed to assess the pre- and postnatal determinants of  
160 children's growth, health, and development. This cohort includes 2,002 pregnant women  
161 recruited in two French maternity hospitals (in Poitiers and Nancy) between 2003 and 2006.  
162 Exclusion criteria were multiple pregnancies, known diabetes, illiteracy, and intention to give  
163 birth elsewhere than these two university hospitals or to move outside the region within 3 years.  
164 Due to the mode of recruitment and the selective acceptance of participation, urban and well-  
165 educated mothers were over-represented in the EDEN study compared to the national  
166 population (Heude et al., 2016). Details of the study protocol have been published elsewhere  
167 (Heude et al., 2016). Both parents provided written consent. The ethics committee of the  
168 Kremlin-Bicêtre Hospital approved this study, which was also submitted to the national  
169 commission for data protection and liberties (CNIL).

### 170 **Measurements**

171 Data come from obstetric and pediatric records at birth, as well as from self-reported  
172 questionnaires completed by the mothers and clinical examinations undertaken at different  
173 stages of follow-up.

#### 174 ***Socioeconomic position***

175 Maternal education level, commonly studied in relation to child birth size (Jansen et al., 2009;  
176 McCrory et al., 2017; Mortensen et al., 2009) and less likely to be affected by childbearing than  
177 income and occupation, was used as a proxy for socioeconomic position. Mothers were asked  
178 to self-report their highest educational attainment at study inclusion. Education level was  
179 categorized as low (did not complete high school), intermediate (high school diploma to 2-year  
180 university degree, reference category) and high (3-year university degree or more). Intermediate  
181 category was chosen as the reference category in order to better disentangle the mediation  
182 process when comparing one category of level education to its adjacent one.

#### 183 ***Child weight and length***

184 At birth, weight and length were measured by midwives with an electronic scale (Seca Ltd) and  
185 a somatometer (Testut). As measurement errors are common for birth length, we used predicted  
186 length at birth, obtained from growth modeling of an average of 16 measurements of  
187 length/height between birth and 5 years (Botton et al., 2014; Carles et al., 2016). For children  
188 without predicted data available, measured length was used instead (7%). Birth weight and  
189 length z-scores specific for gestational age and sex were calculated according to Audipog  
190 references (Faculté de médecine RTH Laennec Lyon, 2008).

#### 191 ***Candidate mediators***

192 Women self-reported their prepregnancy weight at inclusion. Maternal height was measured by  
193 research midwives with a wall stadiometer (Seca 206) during clinical examinations conducted  
194 between 24 and 28 weeks of gestation. Prepregnancy BMI was calculated as weight (kg)  
195 divided by height (m) squared and categorized as underweight ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ), normal ( $\geq 18.5$

196 and  $<25 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $\geq 25$  and  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) or obese ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (WHO). During the  
197 first visit with research midwives (between 24 and 28 weeks of gestation), mothers reported  
198 their daily cigarette consumption and smoking habits at the beginning of pregnancy (smoking  
199 in the first trimester) and their smoking status at the time of the visit (smoking in the second  
200 trimester). After delivery, research midwives collected similar information for smoking at the  
201 end of the third trimester of pregnancy (third trimester smoking status). All this information  
202 was combined into one variable categorized as non-smokers, smokers only in the first trimester,  
203 and smokers throughout pregnancy. Depressive symptoms during pregnancy were assessed  
204 with the 20-item Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D) (Radloff, 1977).  
205 Each response was coded between 0 and 3 points, then summed into a depressive symptoms  
206 score (ranging from 0-60). Different cut-offs, ranging from 16 to 23 (Henry, Grant, & Cropsey,  
207 2018; Radloff, 1977; Vilagut, Forero, Barbaglia, & Alonso, 2016), have been proposed to detect  
208 individuals with probable depression. We chose the threshold of 23 to define women with  
209 depressive symptoms, as suggested by a validation study for the French population (Fuhrer &  
210 Rouillon, 1989). Maternal diet in the last trimester of pregnancy was assessed during the  
211 maternity ward stay after delivery by a validated food frequency questionnaire (FFQ)  
212 (Deschamps et al., 2009). The 137 items from the FFQ have previously been synthesized by  
213 principal component analysis into two dietary patterns (Yuan et al., 2017): the so-called Healthy  
214 dietary pattern, characterized by a high intake of fruit, vegetables, fish, and whole grains, and  
215 the Western dietary pattern, characterized by a high intake of processed and snacking foods.  
216 These variables were considered to be continuous scores reflecting adherence to each dietary  
217 pattern.

### 218 *Other variables*

219 Gestational age, maternal age, and parity were collected at birth from medical records. Preterm  
220 birth (yes/no) was defined by a gestational age  $<37$  weeks of gestation.

221 **Population studied**

222 Of the 1,907 children included in the EDEN cohort, 407 were excluded because of missing  
223 values for any of the variables of interest, (i.e., outcomes, exposure, mediators, and  
224 confounders). The final sample thus included 1,500 children.

225 **Statistical methods**

226 Participants included in the analysis were compared with those who were not included.  
227 Characteristics of the study population were described at birth according to maternal education  
228 level. The bivariate statistical analyses used chi-square tests, correlations, and ANOVA  
229 analyses as appropriate.

230 The counterfactual method developed by Lange et al. (Lange et al., 2013), based on marginal  
231 structural models, was used to conduct the mediation analysis. This allowed us to break down  
232 the total effect of maternal education level on birth size (i.e., weight and length z-scores) into  
233 natural direct and indirect effects through the candidate mediators. Based on this method, the  
234 total effect can be considered as the change in z-score that would be observed if, for example,  
235 maternal education level could change (e.g., from intermediate to high). The natural direct  
236 effect can be considered the difference in birth z-scores for a given change in education level  
237 (e.g., from intermediate to high), keeping mediators at the value they naturally take when  
238 maternal education is unchanged (e.g., at the intermediate level). The natural indirect effect is  
239 the difference in birth z-scores when maternal education remains unmodified, but the mediators  
240 change to the value they would naturally take if maternal education were to change (e.g., from  
241 intermediate to high). The validity of this statistical method depends on whether or not it  
242 satisfies specific hypotheses. First, for a given mediator, there should be no unmeasured  
243 confounders in associations between: 1) exposure and outcome, 2) mediator and outcome, 3)  
244 exposure and mediator, 4) mediator and outcome conditional on the exposure. Second, no  
245 causal associations should exist between the mediators.

246 To select candidate mediators of the association between maternal education and birth  
247 outcomes, we first conducted separate mediation analyses for each of the following potential  
248 mediators, selected *a priori* as most likely to explain this relation: maternal prepregnancy BMI,  
249 smoking, depressive symptoms, and maternal dietary patterns during pregnancy. We checked  
250 that they were independent of each other, conditional on the exposure and the confounders in  
251 our sample, by running a multiple regression model of one mediator on the others, adjusting for  
252 maternal education and the confounders. When a statistically significant association was  
253 observed between candidate mediators, we used the residual method to obtain independent  
254 variables and verify the model's assumptions, by generating new variables as the residuals of  
255 the regression of one mediator on the others. Simple mediation analyses were then conducted  
256 with these new variables. All individually significant mediators were next included in two  
257 multivariable marginal structural models to assess how they jointly mediated the association  
258 between maternal education and each of the birth weight and length z-scores. To obtain robust  
259 95% confidence intervals, we used a bootstrap approach with 5,000 replications. Analyses were  
260 adjusted for center (i.e., Nancy or Poitiers), parity, maternal height, and age.

261 Because analyses were conducted on the database with no missing data for any of the five  
262 mediators (Population B, **Figure 1**), the first sensitivity analysis used the database with no  
263 missing data for the mediators selected for the final multivariable model (Population A, **Figure**  
264 **1**). A second sensitivity analysis excluded 84 preterm infants from the sample (Population C,  
265 **Figure 1**). SAS v9.3 (SAS Institute, Cary, NC, US) was used for all but the mediation analyses,  
266 which were run under R v3.4.2 as proposed by Lange et al. (Lange et al., 2013). Graphs were  
267 also plotted with R v3.4.2. Statistical significance was defined at  $P \leq 0.05$ .

## 268 **RESULTS**

### 269 **Population characteristics**

270 Mothers excluded from the analysis (n=407) had lower education levels and were more likely  
271 to have experienced depressive symptoms or to be underweight or obese than those who were  
272 included (low education level: 42.0% vs. 25.5%; depressive symptoms: 13.8% vs. 7.7%;  
273 underweight: 11.2% vs. 8.0%; obesity: 12.3% vs. 7.9%). No statistically significant differences  
274 were observed in birth weight and length z-scores between those included and excluded.  
275 There was a positive gradient between maternal education level and both the mother's age and  
276 height and the z-scores for the child's birth weight and length (**Table 1**). All candidate  
277 mediators except depressive symptoms were strongly associated with both maternal education  
278 level and birth size z-scores (**Tables 1 & 2**).

### 279 **Simple mediation analysis**

280 In children from low educated mothers, compared to those from mothers of intermediate  
281 education level, natural indirect effect of smoking during pregnancy was significant for birth  
282 weight and length, which suggests that smoking during pregnancy was a mediator of the  
283 association between maternal education and birth size (**Table 3**). Likewise, prepregnancy BMI  
284 was also a mediator of these associations, whereas the Western dietary pattern mediated the  
285 association with birth length only. Since this dietary pattern was strongly associated with  
286 prepregnancy BMI and smoking during pregnancy, we performed an additional simple  
287 mediation analysis by using the residuals of its regression on BMI, smoking during pregnancy,  
288 and confounders, as a new mediator. This new variable assessed variability in the Western  
289 dietary pattern independent of other variables and was not significant **within** the simple  
290 mediation analysis. Therefore, the multiple mediation analyses used only prepregnancy BMI  
291 and smoking during pregnancy.

### 292 **Multiple mediation analyses of birth weight and length**

293 The multiple mediation analysis of birth weight showed that the total effect of maternal  
294 education level on birth weight in children of mothers with a low, compared with an

295 intermediate, education level was negative, with a -0.14 difference in z-scores (**Figure 2**). The  
296 natural indirect effect through smoking was also negative, with a -0.07 difference. There was  
297 no significant natural direct or indirect effect through prepregnancy BMI. Smoking during  
298 pregnancy mediated 52% of this relation. Similar findings were observed with birth length,  
299 although the percentage of mediation was lower (37%, **Figure 2**).

300 The comparison of children from mothers with high and with intermediate education levels  
301 showed no total or direct effect of maternal education level on birth weight or length. There  
302 were, however, significant natural indirect effects through smoking and BMI and they worked  
303 in opposite directions for both birth weight and length (0.03 difference in z-score: positive and  
304 negative, respectively); this difference explains the absence of a total effect.

### 305 **Sensitivity analyses**

306 Results were on the whole consistent when analyses were performed for the complete database  
307 (Population B) for all mediators or repeated for the database with no missing items on smoking  
308 and BMI only (Population A, results not shown but available on request). Results remained  
309 consistent after the exclusion of children born preterm.

## 310 **DISCUSSION**

311 This study, using a validated method to assess multiple mediation, provides new and  
312 comprehensive insights into modifiable prenatal mediators of the social gradient in birth size.

### 313 **Mediators of birth weight and length**

314 When using the residuals, the mediating effect of the Western dietary pattern in the association  
315 between maternal education and birth length disappeared, suggesting that there was no  
316 mediation of dietary pattern not attributable to BMI and/or smoking on birth size. Moreover,  
317 the Healthy dietary patterns and depressive symptoms during pregnancy did not explain the  
318 association between maternal education level and birth size in this study. To our knowledge, no  
319 others have investigated these two candidate mediators, although this apparent lack of literature

320 may reflect publication bias. Moreover, dietary patterns and depressive symptoms may be  
321 subject to stronger measurement errors than prepregnancy BMI and smoking, which might have  
322 reduced statistical power for these two candidate mediators. . Indeed, CES-D measure is a  
323 screening tool, rather than a diagnostic one; and dietary patterns were assessed retrospectively  
324 focusing on dietary intake during the last trimester of pregnancy, which could have led to a  
325 recall bias. Further research is needed to confirm our findings. Perhaps stress during pregnancy,  
326 rather than depression, and energy intake, rather than diet during pregnancy, explain the  
327 association between maternal education and birth size.

328 Consistent with other studies (Jansen et al., 2009; Mortensen et al., 2009; van den Berg et al.,  
329 2012), smoking during pregnancy mediated about 52% of the association between maternal  
330 education and birth weight in the comparison of children of mothers with low, compared with  
331 intermediate, education levels. The pattern of mediation was different when we compared high  
332 vs. intermediate education levels: prepregnancy BMI and smoking during pregnancy mediated  
333 the association of interest, but their indirect effects were in opposite directions and thus  
334 cancelled each other out. Mortensen et al. also found that prepregnancy BMI and smoking  
335 during pregnancy mediated in opposite directions across the entire gradient (and did not differ  
336 whether low or high education levels were compared to the intermediate level) (Mortensen et  
337 al., 2009). Consistent findings for mediation observed with birth length are noteworthy in our  
338 study, which adds a novel and more comprehensive perspective into the social patterning of  
339 birth size.

340 The method proposed by Lange et al. (Lange et al., 2013) enabled us to investigate maternal  
341 education in three categories and observe differential effects in these three groups. However,  
342 the lack of any mediating effect by prepregnancy BMI between the groups with low and  
343 intermediate maternal education must be confirmed in cohorts with greater social variability.

344 The women in these two subgroups of the Eden cohort were very similar in terms of  
345 prepregnancy BMI.

346 The fact that prepregnancy BMI and smoking during pregnancy cancelled each other out should  
347 not be taken lightly. It means that a baby born to an overweight mother who smokes has the  
348 same birth weight and length as another whose non-smoking mother has a normal weight. In  
349 the first case, birth size would be the result of growth restriction due to exposure to smoking,  
350 masked by excess growth due to maternal obesity (6% of the EDEN women combined these  
351 two characteristics) and misleadingly suggests that their children's growth is optimal, when it  
352 is not. For any given birth size, the distinct causes producing them are expected to affect later  
353 growth, development, and health differentially. Future studies, investigating metabolic  
354 biomarkers in cord blood, might provide evidence supporting (or contradicting) this hypothesis.

#### 355 **Potential explanation of mechanisms involved**

356 Smoking during pregnancy may affect birth size through different mechanisms. It could lead to  
357 vasoconstriction and to higher maternal and fetal bloods levels of carboxyhemoglobin  
358 (Wickstrom, 2007), which are responsible for fetal hypoxia. Exposure to smoking during  
359 pregnancy is also suspected of modifying regulation of fetal gene expression, by altering DNA  
360 methylation and microRNA expression (Knopik, Maccani, Francazio, & McGeary, 2012).  
361 Maternal overweight or obesity is associated with higher birth size of her offspring (Gaudet,  
362 Ferraro, Wen, & Walker, 2014). Mothers with higher BMI have higher levels of circulating  
363 blood glucose (Harmon et al., 2011) and lipids, so that more of these nutrients are available for  
364 the fetus. Increased insulin secretion by the fetal pancreas in response to glucose in turn  
365 accelerates fetal growth (Group, 2009).

366 It is noteworthy that prepregnancy BMI and smoking during pregnancy are modifiable factors.  
367 As two reviews have shown, effective strategies already exist to reduce maternal BMI and  
368 smoking (Johnson et al., 2016; Lancaster, Stead, Silagy, & Sowden, 2000), and the consistency

369 of our findings across birth weight and length suggests that promoting healthy weight or  
370 preventing smoking during pregnancy in future mothers is likely to favorably and  
371 simultaneously affect the offspring's birth weight and length.

### 372 **Limitations and strengths**

373 Study limitations include our inability to consider all potential mediators, thus we did not fully  
374 explain the relation between maternal education and birth size. For example, we did not take  
375 health care utilization into account, although it is hypothesized to improve fetal monitoring and  
376 help prevent fetal growth anomalies. Mothers from the EDEN cohort were, however, very  
377 homogeneous in this respect given the mode of inclusion at the maternity ward before 24 weeks  
378 of gestation. Maternal stress during pregnancy and passive smoking (due to paternal smoking),  
379 unmeasured in the current study, would be other relevant mediators to explore. Classification  
380 of prepregnancy BMI relies on self-reported weight. Although women are likely to under-  
381 estimate their prepregnancy weight, and more importantly when overweighted or obese (Bannon  
382 et al., 2017), previous studies have suggested that classification of prepregnancy BMI remains  
383 usually unchanged (Bannon et al., 2017; Holland, Moore Simas, Doyle Curiale, Liao, &  
384 Waring, 2013). Moreover, validity of prepregnancy weight was previously validated within the  
385 EDEN study using multiple pregnancy weights collected all over pregnancy (Diouf et al.,  
386 2014). The presence of selection bias at inclusion, as is often the case in cohort studies, has  
387 implications for the generalization of our findings. We can hypothesize that a better  
388 representation of disadvantaged families at baseline would have provided more variability and  
389 therefore more power to address the study objectives. Further research is needed to confirm our  
390 findings on more datasets with greater social variability. The method we used to conduct  
391 mediation analyses is validated and relevant. To our knowledge, no dedicated codes to conduct  
392 multiple imputation have however been developed to address missing data. Although there are  
393 about 20% missing data in the principal analysis, sensibility analysis on Population B, which

394 includes only 6% missing data, led to the same results. Furthermore, the Lange method relies  
395 on several assumptions. Residual confounding not taken into account cannot be ruled out;  
396 prepregnancy BMI and smoking during pregnancy might be proxies for other factors related to  
397 unhealthy lifestyles. Our data nonetheless met the principal assumption necessary for using this  
398 method: maternal smoking and prepregnancy BMI were conditionally independent of maternal  
399 education level. Examining the stability of estimates across the one-by-one mediation analysis,  
400 multiple mediation, and sensitivity analyses shows that the results appear robust. Moreover, a  
401 clear strength of our study is that data are from a prospective birth cohort and can thus identify  
402 mediators of the longitudinal association between maternal education level and birth  
403 parameters. To our knowledge, this study, as the first to investigate birth length, provides new  
404 insights into the existing literature. Finally, unlike most mediation analyses, we investigated  
405 maternal education level in three categories to examine the social gradient in birth size in more  
406 detail.

#### 407 **CONCLUSION**

408 Among the modifiable factors examined, dietary patterns and depressive symptoms did not  
409 mediate the positive association between maternal education and birth weight and length while  
410 prepregnancy BMI and maternal smoking during pregnancy did so. The latter two factors,  
411 however, act in opposite directions and thus mask the extent to which prenatal growth is socially  
412 differentiated. Although these original findings need to be replicated in more socially diverse  
413 samples, they suggest that promoting a healthy prepregnancy weight and preventing smoking  
414 during pregnancy are keys to addressing socioeconomic inequalities in healthy fetal growth and  
415 thereby attenuating the intergenerational transmission of socioeconomic health inequalities.

- 417  
418 Aizer, A., & Currie, J. (2014). The intergenerational transmission of inequality: maternal disadvantage  
419 and health at birth. *Science*, *344*(6186), 856-861. doi:10.1126/science.1251872
- 420 Ballon, M., Botton, J., Charles, M. A., Carles, S., de Lauzon-Guillain, B., Forhan, A., . . . Group, E. M.-C.  
421 C. S. (2018). Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to  
422 5 years. *Int J Obes (Lond)*, *42*(9), 1671-1679. doi:10.1038/s41366-018-0180-4
- 423 Bannon, A. L., Waring, M. E., Leung, K., Masiero, J. V., Stone, J. M., Scannell, E. C., & Moore Simas, T.  
424 A. (2017). Comparison of Self-reported and Measured Pre-pregnancy Weight: Implications  
425 for Gestational Weight Gain Counseling. *Matern Child Health J*, *21*(7), 1469-1478.  
426 doi:10.1007/s10995-017-2266-3
- 427 Barker, D., Barker, M., Fleming, T., & Lampl, M. (2013). Developmental biology: Support mothers to  
428 secure future public health. *Nature*, *504*(7479), 209-211.
- 429 Barker, D. J., Osmond, C., Forsen, T. J., Kajantie, E., & Eriksson, J. G. (2005). Trajectories of growth  
430 among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, *353*(17), 1802-1809.  
431 doi:10.1056/NEJMoa044160
- 432 Barriuso, L., Miqueleiz, E., Albaladejo, R., Villanueva, R., Santos, J. M., & Regidor, E. (2015).  
433 Socioeconomic position and childhood-adolescent weight status in rich countries: a  
434 systematic review, 1990-2013. *BMC Pediatr*, *15*, 129. doi:10.1186/s12887-015-0443-3
- 435 Botton, J., Scherdel, P., Regnault, N., Heude, B., Charles, M. A., & Group, E. M.-C. C. S. (2014).  
436 Postnatal weight and height growth modeling and prediction of body mass index as a  
437 function of time for the study of growth determinants. *Ann Nutr Metab*, *65*(2-3), 156-166.  
438 doi:10.1159/000362203
- 439 Carles, S., Charles, M. A., Forhan, A., Slama, R., Heude, B., Botton, J., & group, E. m. c. s. (2016). A  
440 Novel Method to Describe Early Offspring Body Mass Index (BMI) Trajectories and to Study  
441 Its Determinants. *PLoS One*, *11*(6), e0157766. doi:10.1371/journal.pone.0157766
- 442 Chia, A. R., Chen, L. W., Lai, J. S., Wong, C. H., Neelakantan, N., van Dam, R. M., & Chong, M. F.  
443 (2019). Maternal Dietary Patterns and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-  
444 Analysis. *Adv Nutr*. doi:10.1093/advances/nmy123
- 445 Deschamps, V., de Lauzon-Guillain, B., Lafay, L., Borys, J. M., Charles, M. A., & Romon, M. (2009).  
446 Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults  
447 and adolescents. *Eur J Clin Nutr*, *63*(2), 282-291. doi:10.1038/sj.ejcn.1602914
- 448 Diouf, I., Botton, J., Charles, M. A., Morel, O., Forhan, A., Kaminski, M., . . . Group, E. S. (2014).  
449 Specific role of maternal weight change in the first trimester of pregnancy on birth size.  
450 *Matern Child Nutr*, *10*(3), 315-326. doi:10.1111/j.1740-8709.2012.00423.x
- 451 Emmett, P. M., Jones, L. R., & Northstone, K. (2015). Dietary patterns in the Avon Longitudinal Study  
452 of Parents and Children. *Nutr Rev*, *73* Suppl 3, 207-230. doi:10.1093/nutrit/nuv055
- 453 Faculté de médecine RTH Laennec Lyon. (2008). AUDIPOG.
- 454 Field, T. (2011). Prenatal depression effects on early development: a review. *Infant Behav Dev*, *34*(1),  
455 1-14. doi:10.1016/j.infbeh.2010.09.008
- 456 Fuhrer, R., & Rouillon, F. (1989). La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic  
457 Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. *Psychiatry*  
458 *Psychobiol*, 163-166.
- 459 Galobardes, B., McCormack, V. A., McCarron, P., Howe, L. D., Lynch, J., Lawlor, D. A., & Smith, G. D.  
460 (2012). Social inequalities in height: persisting differences today depend upon height of the  
461 parents. *PLoS One*, *7*(1), e29118. doi:10.1371/journal.pone.0029118
- 462 Gaudet, L., Ferraro, Z. M., Wen, S. W., & Walker, M. (2014). Maternal obesity and occurrence of fetal  
463 macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*, *2014*, 640291.  
464 doi:10.1155/2014/640291

465 Gissler, M., Merilainen, J., Vuori, E., & Hemminki, E. (2003). Register based monitoring shows  
466 decreasing socioeconomic differences in Finnish perinatal health. *J Epidemiol Community*  
467 *Health*, 57(6), 433-439.

468 Group, H. S. C. R. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations  
469 with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58(2), 453-459. doi:10.2337/db08-1112

470 Harmon, K. A., Gerard, L., Jensen, D. R., Kealey, E. H., Hernandez, T. L., Reece, M. S., . . . Bessesen, D.  
471 H. (2011). Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a  
472 controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*, 34(10), 2198-2204.  
473 doi:10.2337/dc11-0723

474 Hein, A., Rauh, C., Engel, A., Haberle, L., Dammer, U., Voigt, F., . . . Goecke, T. W. (2014).  
475 Socioeconomic status and depression during and after pregnancy in the Franconian Maternal  
476 Health Evaluation Studies (FRAMES). *Arch Gynecol Obstet*, 289(4), 755-763.  
477 doi:10.1007/s00404-013-3046-y

478 Henry, S. K., Grant, M. M., & Cropsey, K. L. (2018). Determining the optimal clinical cutoff on the CES-  
479 D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*, 234, 270-275.  
480 doi:10.1016/j.jad.2018.02.071

481 Heude, B., Forhan, A., Slama, R., Douhaud, L., Bedel, S., Saurel-Cubizolles, M. J., . . . group, E. m.-c. c.  
482 s. (2016). Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal  
483 determinants of child health and development. *Int J Epidemiol*, 45(2), 353-363.  
484 doi:10.1093/ije/dyv151

485 Holland, E., Moore Simas, T. A., Doyle Curiale, D. K., Liao, X., & Waring, M. E. (2013). Self-reported  
486 pre-pregnancy weight versus weight measured at first prenatal visit: effects on  
487 categorization of pre-pregnancy body mass index. *Matern Child Health J*, 17(10), 1872-1878.  
488 doi:10.1007/s10995-012-1210-9

489 Howe, L. D., Tilling, K., Galobardes, B., Smith, G. D., Gunnell, D., & Lawlor, D. A. (2012).  
490 Socioeconomic differences in childhood growth trajectories: at what age do height  
491 inequalities emerge? *J Epidemiol Community Health*, 66(2), 143-148.  
492 doi:10.1136/jech.2010.113068

493 Jansen, P. W., Tiemeier, H., Looman, C. W., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Moll, H. A., . . . Raat, H. (2009).  
494 Explaining educational inequalities in birthweight: the Generation R Study. *Paediatr Perinat*  
495 *Epidemiol*, 23(3), 216-228. doi:10.1111/j.1365-3016.2009.01023.x

496 Johnson, M., Backman, D., Kohatsu, N., Stewart, O., Abbott, R., Yu, Z., & Lee, P. (2016). Interventions  
497 for Reducing Body Mass Index and Other Weight-related Indicators: A Review of Systematic  
498 Reviews. *Institute for population health improvement*, 10.

499 Jornayvaz, F. R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G., & Marques-Vidal, P. (2016).  
500 Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus  
501 study. *Cardiovasc Diabetol*, 15, 73. doi:10.1186/s12933-016-0389-2

502 Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., & McGeary, J. E. (2012). The epigenetics of maternal  
503 cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol*,  
504 24(4), 1377-1390. doi:10.1017/S0954579412000776

505 Lancaster, T., Stead, L., Silagy, C., & Sowden, A. (2000). Effectiveness of interventions to help people  
506 stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*, 321(7257), 355-358.

507 Lange, T., Rasmussen, M., & Thygesen, L. C. (2013). Assessing natural direct and indirect effects  
508 through multiple pathways. *American journal of epidemiology*, 179(4), 513-518.

509 McCrory, C., O'Leary, N., Fraga, S., Ribeiro, A. I., Barros, H., Kartiosuo, N., . . . Lifepath, C. (2017).  
510 Socioeconomic differences in children's growth trajectories from infancy to early adulthood:  
511 evidence from four European countries. *J Epidemiol Community Health*, 71(10), 981-989.  
512 doi:10.1136/jech-2016-208556

513 Mortensen, L. H., Diderichsen, F., Smith, G. D., & Andersen, A. M. (2009). The social gradient in  
514 birthweight at term: quantification of the mediating role of maternal smoking and body mass  
515 index. *Hum Reprod*, 24(10), 2629-2635. doi:10.1093/humrep/dep211

516 Mortensen, L. H., Helweg-Larsen, K., & Andersen, A. M. (2011). Socioeconomic differences in  
517 perinatal health and disease. *Scand J Public Health*, 39(7 Suppl), 110-114.  
518 doi:10.1177/1403494811405096

519 Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general  
520 population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401.

521 Shenkin, S. D., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2004). Birth weight and cognitive ability in childhood: a  
522 systematic review. *Psychol Bull*, 130(6), 989-1013. doi:10.1037/0033-2909.130.6.989

523 van den Berg, G., van Eijnden, M., Vrijkotte, T. G., & Gemke, R. J. (2012). Educational inequalities in  
524 perinatal outcomes: the mediating effect of smoking and environmental tobacco exposure.  
525 *PLoS One*, 7(5), e37002. doi:10.1371/journal.pone.0037002

526 VanderWeele, T. J., & Vansteelandt, S. (2014). Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiol  
527 Methods*, 2(1), 95-115. doi:10.1515/em-2012-0010

528 Vilagut, G., Forero, C. G., Barbaglia, G., & Alonso, J. (2016). Screening for Depression in the General  
529 Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic  
530 Review with Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(5), e0155431. doi:10.1371/journal.pone.0155431

531 WHO. Body mass index. [http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-  
532 healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi](http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi).

533 Wickstrom, R. (2007). Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr  
534 Neuropharmacol*, 5(3), 213-222. doi:10.2174/157015907781695955

535 Yuan, W. L., Nicklaus, S., Lioret, S., Lange, C., Forhan, A., Heude, B., . . . de Lauzon-Guillain, B. (2017).  
536 Early factors related to carbohydrate and fat intake at 8 and 12 months: results from the  
537 EDEN mother-child cohort. *Eur J Clin Nutr*, 71(2), 219-226. doi:10.1038/ejcn.2016.216

538 Zanetti, D., Tikkanen, E., Gustafsson, S., Priest, J. R., Burgess, S., & Ingelsson, E. (2018). Birthweight,  
539 Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: Addressing the Barker Hypothesis With  
540 Mendelian Randomization. *Circ Genom Precis Med*, 11(6), e002054.  
541 doi:10.1161/circgen.117.002054

542

543

544

545 **Figure legends**

546 **Figure 1:** Flow chart of the population included in the study. EDEN mother-child cohort

547 **Figure 2:** Total, direct, and mediated effects [ $\beta$  and 95%CI] for association between maternal education  
548 level and birth weight and length z-scores, mediated by smoking during pregnancy and prepregnancy  
549 BMI, adjusted for center, mother's height, parity, and mother's age at delivery

Table 1 Characteristics of the population at birth. The EDEN mother child cohort (N=1,500)

	Maternal education level <sup>1</sup>			P
	Low (n=383)	Intermediate (n=626)	High (n=491)	
	n (%) or mean ± sd			
Center, Poitiers	218 (56.9)	302 (48.2)	201 (40.9)	<0.0001
<b>Birth weight z-score</b>	-0.15 ± 1.0	-0.03 ± 1.0	0.06 ± 0.9	<b>0.0076</b>
<b>Birth length z-score</b>	0.10 ± 1.0	0.30 ± 0.9	0.41 ± 0.9	<0.0001
Sex, girls	171 (44.7)	298 (47.6)	232(47.3)	0.63
<b>Preterm birth, yes</b>	26 (6.8)	28 (4.5)	30 (6.1)	0.25
<b>Gestational age (weeks)</b>	39.0 ± 1.9	39.4 ± 1.5	39.3 ± 1.5	<b>0.0004</b>
<b>Mother's height, cm</b>	162.3 ± 5.8	163.4 ± 6.4	164.8 ± 5.8	<0.0001
<b>Mother's age, years</b>	28.1 ± 5.7	29.4 ± 4.6	30.8 ± 4.0	<0.0001
<b>Parity, yes</b>	151 (39.4)	301 (48.1)	216 (44.0)	<b>0.03</b>
<b>Depressive symptoms, yes</b>	41 (10.7)	49 (7.8)	25 (5.1)	<b>0.01</b>
<b>Smoking during pregnancy</b>				<0.0001
No	218 (56.9)	471 (75.2)	416 (84.7)	
Only during the 1st trimester	30 (7.8)	56 (9.0)	33 (6.7)	
During pregnancy	135 (35.3)	99 (15.8)	42 (8.6)	
<b>Prepregnancy BMI<sup>2</sup></b>				<0.0001
Underweight	37 (9.6)	47 (7.5)	36 (7.4)	
Normal	227 (59.3)	396 (63.2)	374 (76.2)	
Overweight	83 (21.7)	125 (20.0)	57 (11.6)	
Obesity	36 (9.4)	58 (9.3)	24 (4.8)	
<b>Healthy dietary pattern</b>	-0.2 ± 1.0	-0.1 ± 0.9	0.2 ± 1.0	<0.0001
<b>Western dietary pattern</b>	0.4 ± 1.2	-0.0 ± 0.9	-0.3 ± 0.8	<0.0001

<sup>1</sup>Low: less than high school; intermediate: high school diploma to 2-year university degree, reference category; high: 3-year university degree or more. <sup>2</sup> Underweight: <18.5kg/m<sup>2</sup>; Normal: ≥18.5 and <25kg/m<sup>2</sup>; Overweight: ≥25 and <30kg/m<sup>2</sup>; Obesity: ≥30kg/m<sup>2</sup>

Table 2 Unadjusted associations between birth size z-scores and candidate mediators. EDEN mother child cohort (N=1,500)

	Birth weight z-score		Birth length z-score	
	means $\pm$ sd	<i>P</i>	means $\pm$ sd	<i>P</i>
<b>Depressive symptoms</b>		0.860		0.244
No	-0.03 $\pm$ 0.95		0.30 $\pm$ 0.91	
Yes	-0.02 $\pm$ 1.08		0.19 $\pm$ 1.03	
<b>Smoking during pregnancy</b>		<b>&lt;0.0001</b>		<b>&lt;0.0001</b>
No	0.05 $\pm$ 0.93		0.39 $\pm$ 0.88	
Only during the 1st trimester	-0.06 $\pm$ 0.91		0.19 $\pm$ 0.87	
During pregnancy	-0.35 $\pm$ 1.01		-0.06 $\pm$ 0.97	
<b>Prepregnancy BMI</b>		<b>&lt;0.0001</b>		<b>&lt;0.0001</b>
Underweight	-0.41 $\pm$ 0.92		-0.01 $\pm$ 1.00	
Normal	-0.06 $\pm$ 0.93		0.28 $\pm$ 0.90	
Overweight	0.09 $\pm$ 1.01		0.45 $\pm$ 0.95	
Obesity	0.27 $\pm$ 0.96		0.41 $\pm$ 0.84	
	Corr <sup>1</sup>	<i>P</i>	Corr <sup>1</sup>	<i>P</i>
<b>Healthy dietary pattern</b>	0.06	<b>0.013</b>	0.05	<b>0.006</b>
<b>Western dietary pattern</b>	-0.07	0.056	-0.11	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>1</sup>Pearson's correlation

557 Table 3 Natural indirect effect [ $\beta$  and 95%CI] of candidate mediators of the associations between maternal education and birth z-scores

	Birth weight z-score		Birth length z-scores	
	Maternal education level		Maternal education level	
	Low vs. Intermediate	High vs. Intermediate	Low vs. Intermediate	High vs. Intermediate
<b>Smoking during pregnancy</b>	-0.07 [-0.11; -0.04]	0.03 [0.01; 0.05]	-0.08 [-0.12; -0.05]	0.03 [0.02; 0.06]
<b>Prepregnancy BMI</b>	-0.00 [-0.03; 0.02]	-0.03 [-0.06; -0.01]	-0.00 [-0.02; 0.02]	-0.03 [-0.05; -0.01]
<b>Depressive symptoms</b>	0.00 [-0.01; 0.01]	-0.00 [-0.01; 0.01]	-0.00 [-0.01; 0.00]	0.00 [-0.00; 0.01]
<b>Healthy dietary pattern</b>	-0.00 [-0.01; 0.00]	0.01 [-0.01; 0.02]	0.00 [-0.00; 0.01]	0.00 [-0.01; 0.01]
<b>Western dietary pattern</b>	-0.02 [-0.04; 0.00]	0.01 [-0.00; 0.02]	-0.02 [-0.05; -0.01]	0.01 [0.00; 0.02]
<b>Western dietary pattern residuals<sup>1</sup></b>	-	-	-0.01 [-0.02; 0.00]	0.00 [-0.00; 0.01]

558 *Adjustment for center, mother's height, parity, and mother's age at delivery*

559 <sup>1</sup> *Residuals of the regression of the Western dietary pattern on BMI, smoking during pregnancy, and confounders*

560

